PRVD2008-26

Projet de décision de réévaluation

Chlorhydrate de formétanate

(also available in English)

Le 12 novembre 2008

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Section des publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6605C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.pmra-arla.gc.ca
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra_infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISBN : 978-0-662-09962-8 (978-0-662-09963-5)
Numéro de catalogue : H113-27/2008-26F (H113-27/2008-26F-PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2008

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

Aperçu 1
Projet de décision de réévaluation concernant le chlorhydrate de formétanate 1
Sur quoi se fonde Santé Canada pour prendre une décision de réévaluation? 2
Qu'est-ce que le chlorhydrate de formétanate? 3
Considérations relatives à la santé 3
Considérations relatives à l'environnement 6
Mesures de réduction des risques 7
Prochaines étapes 8
Autres renseignements 8

Évaluation scientifique 9

1.0 Introduction 9

2.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations 9
2.1 Description de la matière active 9
2.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active 10
2.3 Détail des utilisations homologuées du chlorhydrate de formétanate 10

3.0 Effets sur la santé humaine et animale 10
3.1 Résumé des essais toxicologiques 11
3.2 Évaluation des risques professionnels et autres 14
3.2.1 Critères d'effet toxicologique 15
3.2.2 Évaluation de l'exposition professionnelle et des risques connexes 16
3.2.3 Évaluation de l'exposition non professionnelle et des risques connexes 19
3.3 Évaluation des risques alimentaires 19
3.3.1 Détermination de la dose aiguë de référence 20
3.3.2 Évaluation de l'exposition alimentaire aiguë et des risques connexes .. 20
3.3.3 Détermination de la dose journalière admissible 22
3.3.4 Évaluation de l'exposition alimentaire chronique et des risques connexes 22
3.3.5 Évaluation de la cancérogénicité de l'exposition alimentaire et des risques connexes 22
3.4 Exposition liée à l'eau potable 23
3.4.1 Concentrations dans l'eau potable 23
3.4.2 Évaluation de l'exposition liée à l'eau potable et des risques connexes . 23
3.5 Évaluation des risques globaux 23

4.0 Effets sur l'environnement 24
4.1 Devenir dans l'environnement 24
4.2 Écotoxicologie 25
4.2.1 Milieux terrestres 25
4.2.2 Milieux aquatiques 26

4.3 Concentrations dans l'eau potable 26
4.4 Évaluation des risques en milieu terrestre 27
4.5 Évaluation des risques en milieu aquatique 29
4.5.1 Évaluation préliminaire des risques 29
4.5.2 Évaluation approfondie selon les risques potentiels associés à la dérive 30
4.5.3 Évaluation approfondie selon les risques associés au ruissellement 30
4.6 Conclusions de l'évaluation environnementale 31
4.7 Atténuation des risques pour l'environnement 31
4.7.1 Organismes terrestres 31
4.7.2 Organismes aquatiques 32

5.0 Valeur 32
5.1 Produits de catégorie à usage restreint 32

6.0 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques 32
6.1 Politique de gestion des substances toxiques 32

7.0 Résumé 33
7.1 Santé et sécurité humaines 33
7.1.1 Risques professionnels 33
7.1.2 Risques alimentaires liés à la nourriture 33
7.1.3 Risques alimentaires liés à l'eau potable 33
7.1.4 Risques résidentiels 33
7.1.5 Risques globaux 33
7.2 Risques pour l'environnement 34

8.0 Projet de décision d'homologation 34
8.1 Mesures réglementaires proposées 34
8.1.1 Mesures réglementaires proposées concernant la santé humaine 34
8.1.2 Mesures réglementaires proposées concernant l'environnement 37
8.1.3 Mesures réglementaires proposées concernant la valeur 37
8.2 Autres exigences en matière de données 37
8.2.1 Exigences en matière de données concernant l'évaluation de l'exposition professionnelle 37
8.2.2 Exigences en matière de données sur la chimie des résidus dans les aliments 38

Liste des abréviations 39

Annexe I Produits homologués contenant du chlorhydrate de formétanate en date du 12 mai 2008 41

Annexe II Utilisations du chlorhydrate de formétanate homologuées au Canada 43

Annexe III Évaluation toxicologique du chlorhydrate de formétanate 45
Tableau 1 Profil toxicologique du chlorhydrate de formétanate 45
Tableau 2 Critères d'effet toxicologique relatifs à l'évaluation des risques du chlorhydrate de formétanate pour la santé 54

Annexe IV Estimations des risques liés à l'exposition professionnelle au chlorhydrate de formétanate 55
Tableau 1 Évaluation de l'exposition professionnelle des préposés au mélange, au chargement et à l'application et des risques connexes 55
Tableau 2 Estimation des risques liés à l'exposition professionnelle après le traitement 56

Annexe V Estimations de l'exposition alimentaire au chlorhydrate de formétanate et des risques connexes 57

Annexe VI Survol de la chimie des résidus dans les aliments 59

Annexe VII Renseignements supplémentaires sur la situation internationale des limites maximales de résidus et leurs répercussions commerciales 61

Annexe VIII Surveillance des données 63

Annexe IX Modifications à l'étiquette des produits contenant du chlorhydrate de formétanate 65

Aperçu

Projet de décision de réévaluation concernant le chlorhydrate de formétanate

À la suite de la réévaluation de l'insecticide chlorhydrate de formétanate, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada, en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* (LPA) et de ses règlements, propose de maintenir l'homologation des produits contenant du chlorhydrate de formétanate à des fins de vente et d'utilisation au Canada.

Une évaluation des données scientifiques disponibles a permis de conclure que, selon les conditions d'utilisation révisées, les produits contenant du chlorhydrate de formétanate ont de la valeur pour l'industrie agroalimentaire et ne posent pas de risques inacceptables pour la santé humaine ni pour l'environnement. À titre de condition au maintien de l'homologation des utilisations du chlorhydrate de formétanate, on propose d'ajouter de nouvelles mesures de réduction des risques sur l'étiquette de tous les produits contenant ce composé. Des données additionnelles doivent être fournies.

Dans le cadre de son programme de réévaluation des pesticides, l'ARLA évalue les risques que peuvent présenter les pesticides ainsi que leur valeur afin de s'assurer qu'ils sont conformes aux normes en vigueur établies dans le but de protéger la santé humaine et l'environnement. La directive d'homologation intitulée *Programme de réévaluation de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire* (DIR2001-03), décrit en détail les activités de réévaluation et la structure du programme. La réévaluation se fonde sur des données fournies par les titulaires, des rapports scientifiques publiés, des renseignements provenant d'autres organismes de réglementation et tout autre renseignement pertinent disponible.

Le présent projet de décision vise toutes les préparations commerciales contenant du chlorhydrate de formétanate homologuées au Canada. Lorsqu'elle aura arrêté sa décision finale relative à la réévaluation, l'ARLA indiquera au titulaire ce qu'il doit faire pour se conformer aux nouvelles mesures de réduction des risques.

Le présent projet de décision de réévaluation est un document[1] de consultation qui résume l'évaluation scientifique du chlorhydrate de formétanate et les raisons à la base de la décision de réévaluation proposée. Il recommande en outre des mesures supplémentaires de réduction des risques pour mieux protéger la santé humaine et l'environnement.

Le document comprend deux parties : l'Aperçu, qui décrit le processus réglementaire et les principaux points de l'évaluation, et l'Évaluation scientifique,qui contient des renseignements techniques détaillés sur l'évaluation de la valeur du chlorhydrate de formétanate et des risques pour la santé humaine et pour l'environnement découlant de son utilisation.

---

[1] « Énoncé de consultation » tel que prescrit au paragraphe 28(2) de la LPA.

L'ARLA acceptera les commentaires écrits sur cette proposition pendant les 60 jours suivant la date de publication du présent document. Veuillez transmettre tout commentaire à la Section des publications à l'adresse précisée en page couverture.

Sur quoi se fonde Santé Canada pour prendre une décision de réévaluation?

L'objectif premier de la LPA est de prévenir les risques inacceptables pour les personnes et l'environnement que présente l'utilisation des produits antiparasitaires. On considère que les risques sanitaires ou environnementaux sont acceptables s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition au produit ni de l'utilisation de celui-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées[2]. La Loi exige aussi que les produits aient une valeur[3] lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette. Les conditions d'homologation peuvent inclure l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette du produit en vue de réduire davantage les risques.

Pour en arriver à une décision, l'ARLA se fonde sur des politiques et des méthodes d'évaluation des risques rigoureuses et modernes. Ces méthodes consistent notamment à examiner les caractéristiques particulières de sous-populations humaines (les enfants) et d'organismes présents dans l'environnement (ceux qui sont les plus sensibles aux contaminants environnementaux). Ces méthodes et ces politiques consistent également à examiner la nature des effets observés et à évaluer les incertitudes associées aux prévisions concernant les effets des pesticides. Pour obtenir de plus amples informations sur la manière dont l'ARLA réglemente les pesticides, le processus d'évaluation et les programmes de réduction des risques, veuillez consulter le site Web de l'ARLA à www.pmra-arla.gc.ca.

Avant d'arrêter la décision de réévaluation concernant le chlorhydrate de formétanate, l'ARLA examinera tous les commentaires formulés par le public en réaction au présent document de consultation[4]. L'ARLA publiera par la suite une décision de réévaluation[5] sur le chlorhydrate de formétanate, qui comprendra la décision, ses motifs, un résumé des commentaires reçus sur le projet de décision d'homologation et la réponse de l'ARLA à ces commentaires.

Pour obtenir des précisions sur les renseignements exposés dans cet Aperçu, veuillez consulter l'Évaluation scientifique du présent document de consultation.

---

2 « Risques acceptables » tels que définis au paragraphe 2(2) de la LPA.

3 « Valeur » telle que définie au paragraphe 2(1) de la LPA : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : a) de son efficacité; b) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; c) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement. »

4 « Énoncé de consultation » tel que prescrit au paragraphe 28(2) de la LPA.

5 « Énoncé de décision » tel que prescrit au paragraphe 28(5) de la LPA.

Qu'est-ce que le chlorhydrate de formétanate?

Le chlorhydrate de formétanate est un insecticide à large spectre appartenant au groupe 1A (carbamates) utilisé à des fins de gestion de la résistance, qui agit comme un inhibiteur de la cholinestérase. Il agit par contact et par ingestion. Le chlorhydrate de formétanate est homologué au Canada pour utilisation sur les pommes, les poires, les pêches et les nectarines dans la lutte contre la cicadelle blanche du pommier (pommes seulement), le tétranyque rouge du pommier et le tétranyque à deux points. La pulvérisation par voie aérienne de la matière active (m.a.) n'est pas appuyée par le titulaire.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations approuvées du chlorhydrate de formétanate peuvent-elles nuire à la santé humaine?

Des mesures additionnelles de réduction des risques doivent être ajoutées sur l'étiquette des produits contenant du chlorhydrate de formétanate. Il est peu probable que le chlorhydrate de formétanate nuise à la santé s'il est utilisé conformément au mode d'emploi révisé figurant sur l'étiquette.

On peut être exposé au chlorhydrate de formétanate dans les cas suivants : consommation d'aliments ou d'eau contaminés par le produit, travail comme préposé au mélange, au chargement et à l'application du produit ou fréquentation des sites traités. Lorsqu'elle évalue les risques pour la santé, l'ARLA prend en considération deux facteurs importants : la dose n'ayant aucun effet sur la santé et la dose à laquelle les gens peuvent être exposés. Les doses utilisées pour évaluer les risques sont déterminées de façon à protéger les populations humaines les plus sensibles (les enfants et les mères qui allaitent). Seules les utilisations entraînant une exposition à des doses bien inférieures à celles n'ayant eu aucun effet chez les animaux soumis aux essais sont considérées comme admissibles au maintien de l'homologation.

Les études toxicologiques sur les animaux de laboratoire décrivent les effets potentiels sur la santé de divers degrés d'exposition au composé chimique et permettent d'établir la dose à laquelle aucun effet n'est observé. Les effets sur la santé constatés chez les animaux surviennent à des doses 100 fois supérieures (et souvent beaucoup plus) à celles auxquelles les humains sont normalement exposés lorsque des produits contenant du chlorhydrate de formétanate sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Une surexposition aiguë au chlorhydrate de formétanate peut inhiber la cholinestérase, enzyme nécessaire au bon fonctionnement du système nerveux. Ce phénomène peut déclencher divers symptômes chez l'animal et l'humain, dont des tremblements, une rigidité corporelle, un larmoiement, une salivation excessive, des convulsions, une instabilité de la démarche, des vomissements, des difficultés respiratoires, une diminution de l'activité motrice, une léthargie et une faiblesse musculaire. Avec le chlorhydrate de

formétanate, l'inhibition de la cholinestérase peut survenir assez rapidement (dans un délai de quelques minutes), mais elle disparaît rapidement, tout comme les symptômes qui l'accompagnent. Dans les études de toxicité, les jeunes animaux manifestaient une sensibilité plus grande que les adultes à la suite d'une exposition orale, avec des effets plus prononcés sur la cholinestérase. L'inhalation de chlorhydrate de formétanate a produit une toxicité aiguë faible à modérée, selon la durée de l'administration. Les effets locaux d'une exposition cutanée aiguë étaient minimes; cependant, il existe un risque de sensibilisation cutanée. Le contact avec les yeux est également susceptible de provoquer une irritation oculaire modérée. Afin de prévenir la surexposition, le produit doit être utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Les autres effets observés dans des études sur des animaux avec doses répétées, y compris sur des animaux gravides, étaient notamment une diminution du gain en poids corporel (p.c.) et de la consommation d'aliments. En outre, il faut signaler un petit nombre de résultats de génotoxicité; ces résultats étaient toutefois équivoques dans le meilleur des cas, et la majorité des études a donné des résultats négatifs, ce qui porte à croire que les risques de génotoxicité sont peu préoccupants. De même, alors que des doses plus élevées ont pu être employées dans certaines études sur le cancer, on n'a mis en évidence aucune préoccupation relative à la cancérogénicité. Il n'a pas été nécessaire d'évaluer les risques de cancer. Il est peu probable que les effets décrits apparaissent lorsque les produits contenant du chlorhydrate de formétanate sont employés conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Étant donné la présence de certains risques préoccupants d'après les utilisations actuelles du chlorhydrate de formétanate, on a proposé d'ajouter des mesures de protection additionnelles sur l'étiquette des produits afin de diminuer le degré d'exposition de l'humain.

Risques liés à l'exposition non professionnelle en milieu résidentiel ou autre

Les risques résultant d'une exposition autre que professionnelle ne sont pas préoccupants.

Aucune utilisation résidentielle de chlorhydrate de formétanate n'est actuellement homologuée. Étant donné que les particuliers ne sont pas susceptibles d'appliquer ce produit, on n'a effectué aucune évaluation des risques pour ce scénario.

Risques professionnels liés à la manipulation du chlorhydrate de formétanate

Les risques professionnels ne sont pas préoccupants pourvu que les mesures additionnelles de réduction des risques soient appliquées.

Les estimations des risques lors de l'application, du mélange et du chargement associés aux utilisations homologuées proposées sont acceptables pourvu que des mesures techniques et/ou l'équipement de protection individuel (EPI) soient employés. Ces

mesures sont nécessaires pour réduire le plus possible l'exposition potentielle et protéger la santé des travailleurs.

Les risques après le traitement ne sont pas préoccupants pour les travailleurs pourvu que des mesures additionnelles de réduction des risques soient appliquées.

Dans l'évaluation des risques professionnels liés à l'exposition après le traitement, on a considéré l'exposition des travailleurs retournant sur des sites agricoles traités. Lorsque les mesures proposées de réduction des risques sont prises en compte, les risques après le traitement ne sont pas préoccupants.

Résidus dans l'eau potable et les aliments

La dose de référence définit les concentrations auxquelles une personne peut être exposée au cours d'une journée (dose aiguë) ou d'une vie (dose chronique) sans craindre d'effets nocifs sur sa santé. Habituellement, l'exposition alimentaire associée à la consommation d'eau et d'aliments est jugée acceptable si elle est inférieure à 100 % de la dose aiguë de référence (DARf) ou de la dose chronique de référence (dose journalière admissible [DJA]). La DJA est une estimation de l'exposition quotidienne aux résidus d'un pesticide que l'on peut subir pendant toute une vie sans craindre d'effets nocifs importants.

On a estimé l'exposition des humains au chlorhydrate de formétanate à partir de la concentration de résidus présents dans les cultures traitées et l'eau potable en tenant compte des sous-populations les plus exposées (par exemple les enfants de moins de un an). Deux méthodes ont été utilisées pour évaluer les risques alimentaires. Dans la première, des données de terrain limitées ont été utilisées pour estimer les résidus dans les aliments. Compte tenu du caractère limité des données de terrain, on a utilisé une deuxième méthode, dans laquelle on a considéré des données de surveillance relatives aux résidus présents dans les aliments disponibles pour les consommateurs canadiens. Dans le cadre de la première méthode, l'exposition globale (exposition au chlorhydrate de formétanate dans les aliments et l'eau potable) représente moins de 75 % de la DARf et moins de 2 % de la dose chronique de référence (DCRf). En ce qui concerne la deuxième méthode, l'exposition globale correspond à moins de 96 % de la DARf et à moins de 0,3 % de la DCRf pour toutes les sous-populations, à l'exception des nourrissons. L'exposition globale des nourrissons correspond à plus de 400 % de la DARf, ce qui indique que des mesures de réduction des risques sont nécessaires pour cette sous-population.

La *Loi sur les aliments et drogues* interdit la vente d'aliments falsifiés, c'est-à-dire d'aliments qui contiennent des concentrations résiduelles de pesticides supérieures à la limite maximale de résidus (LMR). Les LMR de pesticides sont fixées, aux fins de l'application de la *Loi sur les aliments et drogues*, par l'évaluation des données scientifiques requises en vertu de la LPA. Chaque LMR détermine la concentration maximale d'un pesticide, en parties par million (ppm), qui est tolérée dans ou sur certains aliments. Les aliments contenant des résidus de pesticide en concentration inférieure à la LMR établie ne posent pas de risques inacceptables pour la santé.

Des LMR de chlorhydrate de formétanate existent pour les pommes, les poires, les pêches, les nectarines, les agrumes et les prunes. En l'absence de LMR spécifique, une LMR par défaut de 0,1 ppm s'applique, ce qui signifie que la concentration de résidus de pesticides dans la denrée en question ne doit pas dépasser 0,1 ppm. Étant donné les modifications au profil d'emploi du chlorhydrate de formétanate et les résultats de l'évaluation des risques alimentaires (ERA), il est nécessaire de réviser les LMR de chlorhydrate de formétanate.

Considérations relatives à l'environnement

Que se passe-t-il lorsque le chlorhydrate de formétanate pénètre dans l'environnement?

Le chlorhydrate de formétanate présente des risques potentiels pour les invertébrés aquatiques et terrestres prédateurs utiles; par conséquent, des mesures additionnelles de réduction des risques s'imposent.

Le chlorhydrate de formétanate est très soluble dans l'eau et très sensible à l'hydrolyse et à la photolyse à la fois dans le sol et dans l'eau dans des conditions de pH neutre et basique. La transformation du composé d'origine chlorhydrate de formétanate est ralentie en milieu acide. La biotransformation dans le sol se produit rapidement; le chlorhydrate de formétanate est donc peu susceptible de persister dans le sol ou dans l'eau après l'application. Aucun de ces processus n'a été associé à la formation de produits de transformation importants. On considère que le chlorhydrate de formétanate possède une mobilité modérée dans la plupart des sols; toutefois, la modélisation permet de prédire que seules de faibles concentrations atteindront les eaux de surface et qu'aucun résidu ne sera présent dans les eaux souterraines.

L'utilisation du chlorhydrate de formétanate pour lutter contre les insectes dans les cultures est susceptible d'entraîner une exposition des végétaux aquatiques et terrestres non ciblés au produit chimique à cause de la dérive de pulvérisation ou du ruissellement. Comme certaines espèces sont sensibles à ce produit, elles pourraient subir des effets nocifs. Le chlorhydrate de formétanate présente des risques pour certains organismes aquatiques comme les invertébrés d'eau douce et pour les insectes terrestres prédateurs utiles, incluant les acariens. Afin de réduire le plus possible l'exposition potentielle du biote, les bandes de terre qui séparent les champs agricoles traités des zones non ciblées ne seront pas traitées. La largeur de ces zones tampons sera précisée sur l'étiquette des produits. Un énoncé d'étiquette approprié décrivant les risques pour les insectes terrestres prédateurs utiles est nécessaire.

L'utilisation du chlorhydrate de formétanate pourrait représenter des risques pour les oiseaux et les petits mammifères; toutefois, l'évaluation des risques est considérée comme étant trop prudente, étant donné que le chlorhydrate de formétanate se photolyse et s'hydrolyse rapidement. Ces facteurs indiquent qu'il est peu probable que ce biote soit exposé au chlorhydrate de formétanate à des concentrations suffisamment élevées pour poser un risque. L'utilisation du chlorhydrate de formétanate présente des risques négligeables pour les poissons et les invertébrés marins.

La modélisation permet de prédire que le chlorhydrate de formétanate ne sera pas présent dans les eaux de ruissellement et n'atteindra pas les eaux de surface par la dérive de pulvérisation, à des concentrations susceptibles de présenter des risques pour le biote aquatique.

Mesures de réduction des risques

L'étiquette apposée sur tout pesticide homologué comprend un mode d'emploi spécifique qui précise, notamment, les mesures de réduction des risques devant être prises pour protéger la santé humaine et l'environnement. La loi exige le respect de ce mode d'emploi. Au terme de la réévaluation du chlorhydrate de formétanate, l'ARLA propose l'ajout d'autres mesures de réduction des risques à l'étiquette des produits afin de répondre aux risques potentiels définis dans la présente évaluation.

Principales mesures additionnelles de réduction des risques

Santé humaine

- Limiter le traitement à un par saison, le faire au début de la saison et diminuer la dose d'application afin de réduire le plus possible les résidus sur les cultures destinées à la consommation humaine.
- Porter un équipement de protection supplémentaire et/ou appliquer des mesures techniques additionnelles, limiter le traitement à un par saison, diminuer la dose d'application, éliminer la pulvérisation par voie aérienne afin de protéger les préposés au mélange, au chargement et à l'application.
- Limiter le traitement à un par saison, le faire au début de la saison et diminuer la dose d'application, établir des délais de sécurité (DS) afin de protéger les travailleurs retournant sur les sites traités.

Environnement

- Ajouter des mises en garde et des modes d'emploi sur l'étiquette des produits, et imposer des zones tampons afin de protéger les végétaux terrestres et aquatiques non ciblés.
- Ajouter des mises en garde sur l'étiquette des produits concernant son utilisation dans des sites dont les caractéristiques peuvent accentuer le ruissellement lorsqu'une pluie abondante est prévue dans le but de réduire le potentiel de ruissellement du chlorhydrate de formétanate vers des habitats aquatiques voisins.

Quels renseignements scientifiques supplémentaires sont requis?

Santé humaine

Étant donné les modifications au profil d'emploi du chlorhydrate de formétanate et les résultats de l'ERA, il est nécessaire de réévaluer et de réviser les LMR de chlorhydrate de formétanate.

- Aux fins de la réévaluation et de la révision des LMR de chlorhydrate de formétanate, toutes les données concernant les résidus, y compris les essais de terrain soumis à la United States Environmental Protection Agency (EPA), doivent être présentées à l'ARLA dans l'année suivant le dépôt du document final de décision de réévaluation. Cette remarque vaut, sans s'y limiter, pour tous les essais de terrain sur les cultures de fruits à noyau, de fruits à pépins et d'agrumes; les études sur le métabolisme des plantes et du bétail; les études sur la transformation des aliments; les études de méthodologie analytique; les études sur la stabilité à l'entreposage. Afin que soit facilitée la révision par l'ARLA, il est fortement recommandé de soumettre aussi les analyses de ces études effectuées par l'EPA.

- En outre, toutes les données relatives aux résidus, y compris les essais de terrain à présenter à l'EPA à la suite du processus d'évaluation des États-Unis, conformément au document intitulé *USEPA. December 14, 2005. Formetanate Hydrochloride HED Revised Chemistry Chapter of the RED : Summary of Analytical Chemistry and Residue Data (Phase 4)*, doivent être soumises dans l'année suivant le dépôt du document final de décision de réévaluation. Cette remarque vaut, sans s'y limiter, pour tous les essais de terrain sur les cultures de fruits à noyau, de fruits à pépins et d'agrumes ainsi que les études complémentaires sur le métabolisme des plantes.

Prochaines étapes

Avant d'arrêter la décision de réévaluation concernant le chlorhydrate de formétanate, l'ARLA examinera tous les commentaires formulés par le public en réaction au présent document de consultation. Elle publiera ensuite un document sur la décision de réévaluation, dans lequel seront exposés la décision, les motifs qui la fondent, un résumé des commentaires reçus au sujet de la décision de réévaluation proposée ainsi que les réponses de l'ARLA à ceux-ci.

Autres renseignements

Lorsque sa décision de réévaluation sera prise, l'ARLA publiera un rapport d'évaluation sur le chlorhydrate de formétanate dans le contexte de cette décision de réévaluation (d'après la section Évaluation scientifique du présent document de consultation). En outre, sur demande, le public pourra consulter, à la salle de lecture de l'ARLA située à Ottawa, les données d'essai sur lesquelles se fonde la décision d'homologation.

Au terme de la réévaluation de tous les pesticides du groupe des carbamates, on procédera à une évaluation des risques cumulatifs, qui examinera l'exposition potentielle à tous les produits chimiques ayant un mécanisme de toxicité commun. Les résultats de l'évaluation des risques cumulatifs pourraient avoir une incidence sur toute décision de réévaluation antérieure.

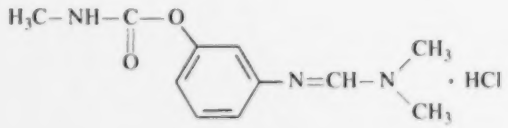
Évaluation scientifique

1.0 Introduction

Le chlorhydrate de formétanate est un des pesticides faisant l'objet d'une réévaluation au Canada. L'ARLA a annoncé cette réévaluation dans le document intitulé *Réévaluation de certains pesticides du groupe des carbamates sélectionnés* (REV2002-06). Le chlorhydrate de formétanate est un insecticide à large spectre appartenant au groupe 1A (carbamates) utilisés à des fins de gestion de la résistance, qui agit comme inhibiteur de la cholinestérase. Il agit par contact et par ingestion.

2.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations

2.1 Description de la matière active

Matière active	Chlorhydrate de formétanate
Utilité	Insecticide
Noms chimiques	Union Internationale de chimie pure et appliquée (UICPA) : chlorhydrate de 3-diméthylaminométhylèneaminophényl méthylcarbamate Chemical Abstracts Service (CAS) : chlorhydrate de *N,N*-diméthyl-*N'*-[3-[[(méthylamino)carbonyl]oxy]phényl]méthanimidamide
Classe chimique	Carbamates
Numéro de registre du CAS	23422-53-9
Formule moléculaire	$C_{11}H_{16}ClN_3O_2$
Poids moléculaire	257,8
Formule développée	
Pureté nominale de la matière active de qualité technique (MAQT)	92 % (limites : 89,25 à 94,75 %)
Numéro d'homologation	25326

Impuretés préoccupantes pour la santé humaine ou l'environnement	Aucune impureté préoccupante pour la santé humaine ou l'environnement parmi celles figurant à la section 2.13.4 de la DIR98-04 ni substance de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST) parmi celles mentionnées à l'annexe II de la DIR99-03 ne devraient être présentes dans les matières de base utilisées pour fabriquer le produit ou se former au cours du procédé de fabrication.

2.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active

Propriétés	Résultats
Pression de vapeur à 25 °C	0,0016 mPa*
Constante de la loi d'Henry à 22 °C	$5{,}0 \times 10^{-10}$ Pa m^3 mol^{-1}*
Spectre d'absorption ultraviolet-visible	λ_{max} — ϵ_{max} (l.mol^{-1}.cm^{-1}) 211 nm — 20 400 252 nm — 15 160
Solubilité dans l'eau à 25 °C	822 g/L*
Coefficient de partage *n*-octanol–eau (K_{oe})	Log $K_{oe} \leq$ -2,7 (pH 7 à 9)*
Constante de dissociation (p*K*a) à 25 °C	p*K*a = 8,0 (pour le formétanate)*

* Tiré du document *The e-Pesticide Manual*, 12e éd., V2.2, 2002, British Crop Protection Council.

2.3 Détail des utilisations homologuées du chlorhydrate de formétanate

Tous les produits contenant du chlorhydrate de formétanate homologués en vertu de la LPA sont énumérés à l'annexe I. L'annexe II dresse la liste de toutes les utilisations pour lesquelles le formétanate est actuellement homologué et indique pour chaque utilisation si le titulaire continuera de l'appuyer (O) ou non (N), ou s'il ne l'appuiera que partiellement (P). Les utilisations homologuées conformément au Programme d'extension du profil d'emploi pour les usages limités à la demande des utilisateurs (PEPUDU) sont identifiés (L). Toutes les utilisations justifiées par le titulaire ont été prises en compte dans les évaluations des risques que présente le chlorhydrate de formétanate pour la santé et l'environnement. La pulvérisation par voie aérienne de cette m.a. n'est pas appuyée par le titulaire.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

Les études toxicologiques réalisées sur des animaux de laboratoire décrivent les effets possibles de divers degrés d'exposition à certains produits chimiques sur la santé et déterminent la dose à laquelle aucun effet n'est observé. À moins de preuve du contraire, on présume que les effets observés chez les animaux indiquent la présence d'effets correspondants chez les humains et que les humains ont une plus grande sensibilité aux effets des produits chimiques que l'espèce animale la plus sensible. Les effets sur la santé mentionnés ici ont été observés chez des animaux

à des doses au moins 100 fois plus élevées (et souvent bien plus élevées encore) que celles auxquelles les humains sont normalement exposés dans le cadre de l'utilisation des produits contenant ce composé chimique.

3.1 Résumé des essais toxicologiques

La base de données toxicologiques est principalement constituée des études soumises par le titulaire. Elle confirme que le chlorhydrate de formétanate possède une activité anticholinestérase chez diverses espèces et produit des signes de toxicité typiques de la classe des substances chimiques de type *N*-méthylcarbamate. La plupart des études ont été réalisées sur le chlorhydrate de formétanate (également connu sous le nom de Carzol en poudre soluble [Carzol SP]). Les études sur la toxicité orale aiguë ont montré une faible différence entre le formétanate de qualité technique et le chlorhydrate de formétanate. On ignore quelle était la forme évaluée dans la plupart des études de génotoxicité, mais cela ne devrait guère avoir d'importance sur la valeur de la base de données.

Administré par voie orale, le chlorhydrate de formétanate est rapidement absorbé et excrété. C'est dans le foie qu'on a mesuré les concentrations tissulaires les plus élevées. L'excrétion se fait majoritairement par voie urinaire, et l'essentiel des excrétions urinaires sont des métabolites hydrosolubles. Les principaux métabolites sont les suivants : *m*-formamino-phényl-*N*-méthylcarbamate, *m*-aminophénol et *m*-formaminophénol. Les métabolites étaient significativement moins toxiques que le composé d'origine dans les essais de létalité aiguë par voie orale.

Le chlorhydrate de formétanate possède une toxicité orale aiguë chez toutes les espèces à l'essai (souris, rat et chien). Les signes de toxicité aiguë observés étaient des tremblements, une rigidité corporelle, un larmoiement, une salivation excessive, des convulsions, une léthargie et une faiblesse musculaire. L'inhibition de la cholinestérase survient dans un délai de quelques minutes, mais disparaît rapidement, tout comme les symptômes cholinergiques. La toxicité cutanée aiguë était faible chez le rat et le lapin, reflétant probablement la lenteur de l'absorption par cette voie ainsi que la réactivation rapide de l'enzyme acétylcholinestérase. La toxicité aiguë du chlorhydrate de formétanate administré par inhalation était faible à modéré pour le rat, selon la durée de l'administration. Une irritation oculaire modérée a été observée chez le lapin. Le chlorhydrate de formétanate était un sensibilisateur cutané.

Dans les études avec doses répétées réalisées chez diverses espèces (souris, rat et chien), le chien a semblé être l'espèce la plus sensible aux effets cholinergiques. Parmi les effets observés chez le chien figurent une toux, des tremblements, une salivation, une instabilité de la démarche, des vomissements, des difficultés respiratoires et une inhibition de la cholinestérase plasmatique et érythrocytaire. Les concentrations cérébrales de cholinestérase ont commencé à diminuer significativement avec l'administration de doses plus élevées. L'inhibition de la cholinestérase a aussi été observée dans l'étude de toxicité chronique chez le rat. Un épaississement de la couche musculaire du jéjunum et du pylore de l'estomac chez le chien semble indiquer la présence d'une inflammation chronique ayant laissé des cicatrices dans ces régions. Les autres observations faites lors des études sur des doses répétées chez le rat et la souris sont, notamment, une diminution du gain en p.c., de la consommation et/ou de la conversion d'aliments. Les études

menées chez les rongeurs mettent en lumière les différences entre le gavage et l'administration par l'alimentation, les animaux ayant toléré des doses chroniques qui étaient équivalentes ou même supérieures aux doses létales à 50 % (DL_{50}) observées dans les études de toxicité aiguë par gavage. Les études alimentaires sur des doses répétées chez le rat indiquent qu'une augmentation dans la durée de l'administration entraîne une hausse de toxicité sur le plan de l'inhibition de la cholinestérase cérébrale. Bien qu'il n'y ait aucune étude sur l'inhalation de doses répétées dans la base de données, il a été établie que cette voie ne contribuait pas de manière importante aux risques associés à ce profil d'emploi et que l'absence d'étude n'influe pas sur la valeur de l'évaluation des risques. Aucune différence prononcée entre les sexes n'a été relevée dans la base de données.

Dans une étude de neurotoxicité aiguë, le chlorhydrate de formétanate a provoqué une inhibition de la cholinestérase dans tous les compartiments (cerveau, plasma et sang total) au moment de l'effet maximal (de 30 à 60 minutes après l'administration); les signes cliniques, la diminution de l'activité motrice et la modification du fonctionnement neurologique se sont produits à des doses plus élevées. Tous les effets étaient réversibles, démontrant les effets de courte durée typiquement associés aux carbamates inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. Dans une étude de neurotoxicité subchronique, aucun signe d'inhibition de la cholinestérase n'a été observé chez les rats ayant reçu des doses affectant le gain en p.c.; toutefois, l'administration chronique de la substance aux rats a produit une inhibition de la cholinestérase cérébrale à des doses plus basses que celles associées à une modification du gain en p.c. Aucun signe de neuropathologie n'a été signalé dans les études recensées.

La plupart des études de génotoxicité ont donné des résultats négatifs. Ces études ont notamment porté sur la recombinaison mitotique, les effets chromosomiques, la réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) chez les procaryotes, les lésions primaires de l'ADN et les mutations géniques. Des résultats positifs ont été obtenus dans une seule étude sur des cellules de lymphome chez la souris (deux autres études sur des cellules de lymphome chez la souris ont donné des résultats négatifs) ainsi que dans une analyse chromosomique *in vitro* de lymphocytes humains (seulement sans activation). On n'a observé aucun résultat positif dans les études de génotoxicité *in vivo*. Après nitrosation, le formétanate s'est révélé mutagène dans le test bactérien sur taches, mais négatif dans le test du micronoyau de souris *in vivo*; toutefois, on n'a pas démontré que le formétanate subit une nitrosation dans l'intestin de l'humain. On n'a constaté aucun signe de cancérogénicité dans les études à long terme menées chez le rat et la souris. Cependant, on a jugé que l'étude sur la souris était à la limite de l'acceptabilité, étant donné qu'on n'a pas pu établir de façon certaine la dose maximale tolérée (DMT) chez les deux sexes.

Les études de toxicité sur le développement chez le rat et le lapin n'ont mis en évidence aucun signe de tératogénicité ou d'augmentation de la sensibilité du fœtus à la suite d'une exposition *in utero* au chlorhydrate de formétanate. Aucun effet sur le développement n'a été relevé, malgré des observations de toxicité chez les mères (signes cliniques, réduction du gain en poids et de la prise alimentaire) chez les deux espèces. Les effets chez les parents observés dans une étude de reproduction sur deux générations comprenaient une diminution du gain en poids chez les mères pendant la gestation (F_1) ainsi qu'une réduction des taux de cholinestérase dans les érythrocytes et le cerveau (mâles F_0 seulement). Chez les petits (F_2), on a constaté une légère diminution de la

croissance et de la survie. La toxicité sur le plan de la reproduction a été observée avec une légère diminution du poids à la naissance (F_2). Les effets observés chez les petits étaient trop marginaux pour que l'on puisse déterminer l'existence d'une sensibilité chez les jeunes.

Afin de lever l'incertitude entourant l'existence d'une sensibilité chez les jeunes, on a effectué un essai comparatif de la cholinestérase dans lequel on a évalué l'activité de la cholinestérase érythrocytaire et cérébrale chez le rat; les effets observés chez les jeunes ont été comparés à ceux relevés chez les adultes. Des effets significatifs sur le plan toxicologique ont été observés à la dose minimale d'essai (DME) dans les deux populations; une sensibilité quantitative a pu être démontrée chez les jeunes. En raison des effets observés à la DME, on a effectué une étude de référence pour approfondir l'évaluation. Les réponses de référence utilisées pour estimer une dose correspondant aux effets critiques de chaque critère d'effet étaient de 10 % pour l'inhibition de la cholinestérase cérébrale et de 20 % pour l'inhibition de la cholinestérase érythrocytaire. Les données approfondies ont révélé une sensibilité quantitative en ce qui concerne l'inhibition de la cholinestérase cérébrale et érythrocytaire chez les jeunes animaux par rapport aux adultes, les jeunes étant environ trois fois plus sensibles que les adultes. Ainsi, les jeunes animaux ont été considérés comme étant la population la plus sensible dans la base de données.

Des doses de référence ont été fixées en fonction de doses repères (limite de confiance inférieure à 10 % de la dose de référence [$BMDL_{10}$]) ou de doses sans effet nocif observé (DSNEO) pour l'indicateur de toxicité le plus sensible, à savoir l'inhibition d'acétylcholinestérase. Ces doses de référence incorporent divers facteurs de sécurité (FS) pour tenir compte de l'extrapolation des animaux de laboratoire aux humains et de la variabilité au sein de la population humaine.

Évaluation des risques aux termes de la *Loi sur les produits antiparasitaires*
En ce qui touche l'évaluation des risques associés à la présence potentielle de résidus dans les aliments ou les produits utilisés à la maison ou à l'école, la LPA prescrit l'application d'un facteur additionnel de dix aux effets seuils. Le choix du facteur devrait tenir compte de l'exhaustivité des données sur l'exposition et la toxicité chez les nourrissons et les enfants ainsi que sur une éventuelle toxicité prénatale ou postnatale; il se pourrait qu'un facteur différent soit jugé approprié si l'on dispose de données scientifiques fiables.

Pour ce qui a trait à l'exhaustivité de la base de données toxicologiques, des données détaillées sur le chlorhydrate de formétanate étaient accessibles, notamment des études de toxicité prénatale chez le rat et le lapin, quatre études de reproduction multigénérationnelles (dont deux étaient des études de détermination des doses) et une étude comparative sur la cholinestérase (dans laquelle on a examiné des animaux jeunes et adultes).

En ce qui concerne la toxicité prénatale et postnatale potentielle, certaines données semblaient révéler une sensibilité plus élevée des petits que des parents dans les études sur la reproduction chez les animaux; il s'agissait notamment de légères diminutions de la viabilité et du poids à la naissance des petits de la génération F_2. Les études de toxicité sur le développement prénatal n'ont fourni aucune indication de sensibilité accrue chez les fœtus de rat ou de lapin à la suite d'une exposition *in utero* au chlorhydrate de formétanate. Toutefois, ces études ne comportaient pas de mesure des paramètres de la cholinestérase. L'étude comparative sur la cholinestérase a mis en évidence une hausse de la sensibilité à l'inhibition de la cholinestérase chez les jeunes

animaux par rapport aux animaux adultes. Les effets sur les niveaux d'activité de la cholinestérase chez les jeunes animaux n'ayant pas été évalués après exposition *in utero* ou par l'entremise du lait maternel (expositions indirectes), on ignore si cette sensibilité existe aussi dans ces conditions. En l'absence de cette information, on suppose que ces sous-populations (les fœtus et les petits allaités) devraient avoir au plus un degré de sensibilité comparable à celui observé chez les jeunes animaux directement exposés. La réactivation rapide de l'activité de la cholinestérase associée au formétanate, couplée au transfert à partir du placenta ou du lait maternel qui doit se produire pour que le jeune animal soit exposé, rendent improbable l'hypothèse d'un degré plus élevé de sensibilité chez les animaux exposés indirectement par rapport aux jeunes animaux exposés directement. Par conséquent, l'évaluation des risques d'après l'inhibition de la cholinestérase chez les jeunes animaux exposés directement devrait également être valable pour l'exposition indirecte.

L'inhibition de la cholinestérase est le critère d'effet préoccupant, et l'étude comparative sur la cholinestérase montre qu'une baisse de l'activité de la cholinestérase apparaît à des doses qui ne produisent aucun autre effet significatif sur le plan toxicologique. Cette inhibition est de courte durée, ce qui limite le potentiel d'apparition d'autres séquelles neurologiques (mais sans complètement l'éliminer), en raison du caractère rapidement réversible de l'interaction enzymatique de la matière servant aux essais. Cela étant dit, l'adoption de la plus faible $BMDL_{10}$ comme critère d'effet préoccupant de l'inhibition de la cholinestérase lors de l'évaluation des risques pour la population sensible lève toute incertitude restante à l'égard de la toxicité prénatale ou postnatale.

L'annexe III présente le profil toxicologique et les critères d'effet employés dans l'évaluation des risques pour la santé associés au chlorhydrate de formétanate.

3.2 Évaluation des risques professionnels et autres

On évalue les risques professionnels et autres que professionnels en comparant les degrés d'exposition possibles au critère d'effet le plus pertinent parmi ceux tirés d'études toxicologiques afin de calculer la marge d'exposition (ME). Cette ME est comparée à une ME cible qui intègre des facteurs d'incertitude (FI) afin de protéger la sous-population la plus sensible. Dans les cas où la ME calculée est inférieure à la ME cible, l'exposition n'entraînera pas forcément d'effets nocifs. Il faudra néanmoins appliquer des mesures de réduction des risques. Dans certains cas, il n'a pas été possible de calculer la ME pour l'exposition cutanée et l'exposition par inhalation combinées, étant donné que chaque voie d'exposition a une DSENO et une ME cible différentes. Dans ces situations, un indice du risque global (IRG) a été calculé. Lorsque l'IRG est supérieur ou égal à 1, il n'est pas nécessaire d'appliquer des mesures de réduction des risques.

3.2.1 Critères d'effet toxicologique

Pour l'évaluation des risques à court, moyen et long terme liés à l'exposition cutanée, les résultats d'études de toxicité cutanée avec administration d'une dose unique et d'études de toxicité cutanée de 21 jours (j) chez le rat ont été examinés collectivement aux fins de l'évaluation des risques. Une DSENO de 15 mg/kg p.c./j a été établie d'après l'inhibition de la cholinestérase du sang total à ≥ 20 mg/kg p.c./j.

Ces études sur la toxicité cutanée ont porté sur des animaux adultes et non sur de jeunes animaux, chez qui l'on a constaté un problème de sensibilité relative à l'exposition orale. Les résultats de l'essai comparatif sur la cholinestérase montrent qu'une exposition directe à des doses orales de chlorhydrate de formétanate a entraîné une inhibition qui était environ trois fois plus élevée chez les jeunes que chez les adultes.

On n'est pas certain que la sensibilité des fœtus et des nourrissons au chlorhydrate de formétanate soit plus élevée que celle des adultes. Parmi les travailleurs en contact avec le produit, il pourrait y avoir des femmes enceintes ou qui allaitent, dont les enfants sont indirectement exposés à la substance. Vu le manque de données permettant d'évaluer la sensibilité potentielle des fœtus ou des nourrissons, l'application d'un FI de 3 pour tenir compte de cette lacune est considérée appropriée pour protéger les jeunes. La portée de ce facteur est justifiée par l'observation que les jeunes sont approximativement trois fois plus sensibles au chlorhydrate de formétanate que les adultes, après exposition directe par voie orale, de même que par l'hypothèse voulant que les fœtus ou les petits allaités soient probablement plus sensibles que les jeunes ayant reçu la substance par administration directe.

La ME cible est de 300, chiffre qui tient compte des FI courants de 10 pour l'extrapolation interspécifique, de 10 pour la variabilité intraspécifique et de 3 pour la prise en compte de la lacune de la base de données. On considère que cette étude et cette ME permettent de protéger toutes les sous-populations humaines, notamment les nourrissons allaités et les enfants à naître chez les travailleuses exposées.

Pour l'évaluation à court, à moyen et à long terme des risques liés à l'inhalation, il n'existe pas d'études de toxicité avec des doses répétées par inhalation dans le cadre desquelles on a évalué l'inhibition de la cholinestérase. Par conséquent, l'essai comparatif sur la cholinestérase chez le rat a été sélectionné aux fins de l'évaluation des risques, avec l'hypothèse voulant que l'absorption par inhalation soit équivalente à l'absorption par voie orale. Une $BMDL_{10}$ de 0,06 mg/kg p.c./j a été établie d'après l'inhibition de la cholinestérase cérébrale chez les petits de sexe féminin. Une ME cible de 100 est nécessaire afin de tenir compte des FI courants de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique. Cette valeur a été considérée comme protégeant toutes les populations de travailleurs, y compris les femmes susceptibles d'être enceintes ou d'allaiter.

Absorption cutanée
Aucun facteur d'absorption cutanée ne s'applique puisque l'évaluation des risques de l'exposition cutanée est fondée sur des études de toxicité cutanée.

3.2.2 Évaluation de l'exposition professionnelle et des risques connexes

Les travailleurs peuvent être exposés au chlorhydrate de formétanate lors du mélange, du chargement ou de l'application du pesticide et lorsqu'ils retournent sur le site traité pour s'acquitter de tâches telles que le dépistage des organismes nuisibles et/ou la récolte des cultures traitées.

L'évaluation de l'exposition professionnelle est basée sur les mesures de réduction des risques figurant actuellement sur les étiquettes aux États-Unis (par exemple diminution de la dose, un seul traitement par saison, traitement en début de saison).

Évaluation de l'exposition des préposés au mélange, au chargement et à l'application ainsi que des risques connexes

Les préposés au mélange, au chargement et à l'application peuvent être exposés au chlorhydrate de formétanate dans le cadre de leur travail. Cette exposition a été évaluée pour les utilisations appuyées suivantes :

- Mélange/chargement de poudre mouillable dans des emballages hydrosolubles pour le traitement des cultures de vergers;
- Application de poudre mouillable par pulvérisation pneumatique aux cultures de vergers.

Compte tenu du nombre limité de traitements (un par année), les travailleurs qui appliquent le chlorhydrate de formétanate seraient généralement exposés à court terme (jusqu'à 30 j). L'ARLA a estimé l'exposition des préposés à la manipulation du produit en fonction de différents degrés de protection :

- EPI maximal (combinaison de travail résistant aux produits chimiques par-dessus une chemise à manches longues et un pantalon long avec des gants résistant aux produits chimiques) et respirateur; pulvérisation pneumatique en cabine ouverte et mélange en système fermé (emballage hydrosoluble).

- EPI maximal et respirateur ainsi qu'un casque de protection résistant aux produits chimiques pour les préposés à l'application; pulvérisation pneumatique en cabine ouverte et mélange en système fermé (emballage hydrosoluble).

- Mesures techniques; en cabine fermée avec EPI de base (chemise à manches longues et pantalon long avec gants résistant aux produits chimiques) et mélange en système fermé (emballage hydrosoluble) avec EPI maximal et respirateur.

Les estimations de l'exposition des préposés au mélange, au chargement et à l'application sont basées sur les meilleures données actuellement disponibles. L'évaluation peut être précisée à l'aide de données sur l'exposition qui sont plus représentatives des mécanismes techniques et du matériel d'application modernes. Des données de surveillance biologique peuvent également servir à détailler l'évaluation.

Aucune donnée acceptable propre au produit chimique relative à l'exposition des personnes manipulant le produit n'a été présentée pour le chlorhydrate de formétanate. Par conséquent, les valeurs de l'exposition par voie cutanée et par inhalation ont été estimées à partir des données de la version 1.1. de la *Pesticide Handlers Exposure Database* (PHED). La PHED est un recueil de données génériques de dosimétrie passive sur l'exposition des personnes qui mélangent, chargent ou appliquent des pesticides, recueil accompagné d'un logiciel facilitant l'estimation de l'exposition selon des scénarios d'utilisation spécifiques, qui varient en fonction du type de formulation, de l'équipement employé pour l'application, des dispositifs de mélange et de chargement et du degré de protection offert par l'EPI porté. Dans la plupart des cas, la PHED ne contenait pas d'ensembles de données appropriés pour l'évaluation de l'exposition des travailleurs portant une combinaison de travail résistant aux produits chimiques ou un respirateur. L'ARLA a estimé cette exposition en intégrant aux données d'exposition unitaire un facteur de protection vestimentaire de 90 % pour la combinaison de travail résistant aux produits chimiques et un facteur de protection de 90 % pour le respirateur. De même, un facteur de protection de 90 % a été appliqué aux valeurs de l'exposition cutanée unitaire sur la tête et le cou dans le cas du port d'un casque de protection résistant aux produits chimiques. On a inclus dans ces casques de protection les chapeaux de type So'Wester, chapeaux imperméables à larges bords, et les capuchons offrant une protection satisfaisante de la nuque. Dans l'évaluation des risques, il est extrêmement important de considérer le port d'un casque de protection comme mesure de réduction des risques, la pulvérisation pneumatique en cabine fermée n'étant pas toujours possible dans les vergers.

Les expositions unitaires par inhalation ont été dérivées à partir de faibles taux d'inhalation (17 litres par minute).

Les estimations des risques d'exposition professionnelle associées à l'application, au mélange et au chargement pour les utilisations figurant actuellement sur l'étiquette dépassent la valeur de 1 de l'IRG, à condition que des mesures techniques ou un EPI soient utilisés conformément aux spécifications de la section 8 et de l'annexe IX. L'annexe IV résume les IRG calculés pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application.

Évaluation de l'exposition après le traitement des travailleurs et des risques connexes
Lors de l'évaluation de l'exposition après le traitement, on a tenu compte de l'exposition des travailleurs qui retournent sur les sites agricoles traités. D'après le profil d'emploi du chlorhydrate de formétanate, il existe un potentiel d'exposition après l'application à court terme (< 30 j) aux résidus de chlorhydrate de formétanate pour les travailleurs.

Les données sur les résidus foliaires à faible adhérence (RFFA) propres au produit chimique et les coefficients de transfert (CT) spécifiques à l'activité ont été utilisées pour estimer l'exposition par contact avec les feuilles traitées à différents moments suivant l'application. Ces concentrations de RFFA représentent la quantité de résidus pouvant être délogés ou transférés d'une surface comme les feuilles d'une plante. Un CT est un facteur qui relie l'exposition d'un travailleur et la concentration de résidus transférables. Chaque CT correspond à une culture et à une activité précises (par exemple la cueillette manuelle de pommes, le dépistage des organismes nuisibles dans les champs de pommes de terre), compte tenu des vêtements habituellement portés par les ouvriers agricoles adultes. Les activités qui présentent des risques d'exposition

après l'application sont notamment la récolte, l'éclaircissage, la taille, le dépistage d'organismes nuisibles et l'irrigation des arbres.

Des DS après le traitement sont calculés pour déterminer la période d'attente minimale qui doit s'écouler avant que les travailleurs puissent retourner en toute sécurité dans le site traité. Le DS est le temps nécessaire pour que la concentration de résidus diminue à un niveau où l'exposition d'une personne effectuant une activité précise donne une ME supérieure à la ME cible (c'est-à-dire > 300 pour des scénarios d'exposition à court et à moyen terme).

L'EPA disposait d'une étude sur les RFFA, dans laquelle le produit a été appliqué sur des agrumes au moyen d'un pulvérisateur pneumatique, pour évaluer l'exposition après le traitement des travailleurs. Les données sur les RFFA ont servi de base à l'estimation des valeurs de RFFA pour tous les arbres fruitiers.

Les estimations des risques après le traitement sont fondées sur un certain nombre d'hypothèses prudentes, selon lesquelles les travailleurs sont notamment exposés à des résidus 8 heures (h) par jour à la suite d'une application à la dose maximale.

Les évaluations de l'exposition professionnelle ont pu être approfondies grâce aux données suivantes :

- Études de dosimétrie passive ou de surveillance biologique afin d'évaluer l'exposition des préposés au mélange, au chargement et à l'application;
- Études de dosimétrie passive ou de surveillance biologique afin d'évaluer l'exposition après le traitement des travailleurs;
- Étude sur les RFFA.

Vu ces données et ces renseignements additionnels, on s'attend à ce que l'exposition et les risques estimés diminuent.

D'après les données disponibles, pour que les ME cibles soient atteintes dans le cas des travailleurs après le traitement, des DS doivent être ajoutés à l'étiquette. L'annexe IV résume les DS calculés pour des activités de retour sur le terrain sélectionnées, d'après les données d'exposition actuellement disponibles et une ME cible de 300.

Les risques après le traitement pour les travailleurs retournant sur le site traité qui effectuent des tâches à potentiel d'exposition élevé (par exemple éclaircissement et émondage des arbres fruitiers, cueillette des fruits) ou des tâches à faible potentiel d'exposition (par exemple dépistage des arbres fruitiers) sont conformes aux ME cibles (c'est-à-dire ME < 300), à condition que des mesures de réduction des risques soient mises en place. Les DS nouvellement calculés sont conformes aux ME cibles et sont largement considérés comme réalisables sur le plan agronomique, étant donné le moment de l'application par rapport au cycle des cultures.

3.2.3 Évaluation de l'exposition non professionnelle et des risques connexes

L'évaluation des risques liés à l'exposition non professionnelle consiste à estimer les risques pour l'ensemble de la population, notamment les enfants, durant ou après l'application d'un pesticide à l'intérieur ou autour d'une résidence. Étant donné qu'il n'existe aucun produit à usage domestique contenant du chlorhydrate de formétanate et que ce dernier n'est destiné à aucun usage à des fins domestique, on n'a pas effectué d'évaluation des risques liés à l'exposition non professionnelle.

3.3 Évaluation des risques alimentaires

Lors de l'évaluation de l'exposition alimentaire, l'ARLA détermine la quantité de résidus de pesticide, y compris ceux dans le lait et la viande, qui peuvent être ingérés dans l'alimentation quotidienne. La présente évaluation porte aussi sur l'exposition au chlorhydrate de formétanate dans les aliments importés qui peuvent être traités avec cet insecticide. Ces évaluations tiennent compte de l'âge des personnes et des différentes habitudes alimentaires de la population à diverses étapes de la vie. Par exemple, les évaluations tiennent compte des différences dans l'alimentation des enfants comme leurs préférences alimentaires et le fait qu'ils consomment davantage d'aliments proportionnellement à leur p.c. que les adultes. Les risques d'exposition par voie alimentaire sont ensuite déterminés en combinant les résultats de l'évaluation de l'exposition et de l'évaluation de la toxicité. Une toxicité élevée peut ne pas indiquer de risques élevés si l'exposition est faible. De la même manière, un pesticide peu toxique peut présenter des risques si l'exposition est élevée.

L'ARLA envisage de limiter l'utilisation d'un pesticide lorsque les risques, exprimés en pourcentage de la dose de référence, dépassent 100 %. Le document de principes de l'ARLA, intitulé *Évaluation de l'exposition aux pesticides contenus dans les aliments : Guide de l'utilisateur* (SPN2003-03), présente des procédures détaillées d'évaluation des risques aigu et chronique.

On peut fonder, de manière prudente, les estimations des résidus servant à l'ERA sur les LMR ou sur les données des essais de terrain représentant les résidus qui peuvent demeurer sur les aliments après un traitement à la dose maximale indiquée sur l'étiquette. On peut aussi se servir de données de surveillance représentatives de l'approvisionnement alimentaire national pour dériver une estimation plus précise des résidus susceptibles d'être encore présents sur les aliments au moment de leur achat. Ces données comprennent celles du Programme national de surveillance des résidus chimiques de l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) et celles du Pesticide Data Program du United States Department of Agriculture (USDA).

Les ERA liées à une exposition aiguë ou chronique ont été réalisées à partir du logiciel *Dietary Exposure Evaluation Model – Food Commodity Intake Database* (DEEM–FCID™, version 2.03), qui utilise des données à jour sur la consommation tirées des Continuing Surveys of Food Intakes by Individuals du USDA (1994-1996 et 1998).

On trouvera des précisions sur les estimations des risques alimentaires et les données sur la chimie des résidus ayant servi à l'évaluation de ces risques aux annexes V et VI.

3.3.1 Détermination de la dose aiguë de référence

Afin d'estimer les risques liés à une exposition alimentaire aiguë, l'essai comparatif sur la cholinestérase chez le rat a été sélectionné comme l'étude déterminante pour cette base de données. Une $BMDL_{10}$ de 0,06 mg/kg p.c. a été établie d'après l'inhibition de la cholinestérase cérébrale chez les petits de sexe féminin. Un FI total de 100 est nécessaire pour tenir compte du FI courant de 10 pour l'extrapolation interspécifique et du FI courant de 10 pour la variabilité intraspécifique. Pour ce qui est du facteur prévu par la LPA, toutes les études nécessaires pertinentes pour l'évaluation des risques chez les nourrissons et les enfants étaient disponibles aux fins de cette évaluation. Alors que la sensibilité des jeunes a été démontrée, le facteur prévu par la LPA peut être réduit, passant de 10 à 1, conformément à ce qui figure dans la section précédente intitulée Évaluation des risques aux termes de la LPA. La valeur calculée pour la DARf, soit 0,0006 mg/kg p.c. (0,06 mg/kg p.c. ÷ 100), permet de protéger toutes les populations, y compris les nourrissons et les enfants.

3.3.2 Évaluation de l'exposition alimentaire aiguë et des risques connexes

Les risques liés à l'exposition alimentaire aiguë sont calculés à partir de la plus forte ingestion journalière de chlorhydrate de formétanate, des données de consommation alimentaire et des concentrations de résidus dans les aliments. Une analyse statistique permet de combiner toutes les associations possibles de consommation d'aliments et de quantités de résidus afin d'estimer la distribution des quantités de résidus de chlorhydrate de formétanate susceptibles d'être ingérées en une journée. Une valeur représentant la tranche supérieure (99,9^{e} centile) des valeurs de cette distribution est ensuite comparée à la DARf, soit la dose à laquelle un individu peut être exposé un jour donné sans craindre d'effets nocifs sur sa santé. Si l'ingestion prévue de résidus est inférieure à la DARf, l'exposition aiguë par voie alimentaire est jugée acceptable.

Deux méthodes ont été adoptées dans l'évaluation du risque alimentaire aigu. Dans la première méthode, on a estimé les résidus dans l'alimentation d'après les données de terrain limitées qui ont été présentées dans le document *Reregistration Eligibility Decision* (RED) de l'EPA. Puisque les données de terrain présentaient des limites, une deuxième méthode a été adoptée, dans laquelle on a utilisé les données recueillies par l'ACIA lors de la surveillance des résidus dans les aliments canadiens (annexe VIII). Avec la première méthode, l'exposition alimentaire représente moins de 75 % de la DARf. Avec la deuxième méthode, l'exposition alimentaire équivaut à moins de 96 % de la DARf pour toutes les sous-populations, à l'exception des nourrissons. Pour ces derniers, l'exposition alimentaire est supérieure à 400 % de la DARf d'après les données de surveillance, ce qui indique qu'une réduction des risques liés à l'exposition alimentaire est requise pour cette sous-population.

Les principaux facteurs qui contribuent aux risques alimentaires aigus chez les nourrissons étaient la consommation d'aliments pour bébés à base de pêches (90 % de l'exposition) et les résidus de chlorhydrate de formétanate dans les pêches importées du Chili. Les quantités de ces résidus étaient inférieures aux LMR canadiennes et aux tolérances des États-Unis en vigueur. Elles étaient toutefois juste au-dessous des tolérances proposées aux États-Unis pour le chlorhydrate de formétanate. Les tolérances proposées aux États-Unis n'ont pas encore été promulguées; on attend la soumission d'essais de terrain additionnels.

Bien que l'ERA liée à une exposition aiguë au chlorhydrate de formétanate constitue une évaluation approfondie en raison principalement de l'utilisation de données de surveillance et de la réalisation d'une évaluation probabiliste, elle comporte quelques aspects conservateurs suivants :

- L'hypothèse des cultures traitées à 100 % dans les pays autres que le Canada et les États-Unis;
- Le fait que la majorité des résidus de chlorhydrate de formétanate se trouvent sur la pelure de fruits, mais que ces fruits sont habituellement pelés lors de la préparation des aliments pour bébés, principal facteur d'exposition au chlorhydrate de formétanate chez les nourrissons;
- La possibilité que les résidus de chlorhydrate de formétanate puissent se dégrader au cours de la cuisson; les pêches qui entrent dans la composition des purées pour bébés sont généralement cuites;
- Le fait que le 99,9^{e} centile de l'exposition tend à être une surestimation en raison des procédures statistiques employées dans le DEEM-FCID™.

La plupart des expositions (inférieures ou égales à celles du 99^{e} centile) se situent bien en deçà des expositions au 99,9^{e} centile (c'est-à-dire 19 % de la DARf). Néanmoins, bien que seul un très faible pourcentage de nourrissons soient potentiellement exposés au niveau correspondant au 99,9^{e} centile, cette possibilité reste préoccupante et doit être examinée.

En règle générale, lorsque les risques sont préoccupants, des mesures de réduction des risques sont examinées, notamment l'élimination de certaines utilisations, la modification de la dose d'application, le retrait du produit, etc. Toutefois, les risques n'ont pas été associés aux utilisations canadiennes du chlorhydrate de formétanate, et l'application des mesures typiques de réduction des risques au Canada ne ferait pas diminuer les risques.

Lors de la première étape de l'atténuation des risques associés à l'exposition au chlorhydrate de formétanate, les LMR de chlorhydrate de formétanate au Canada seront réévaluées afin de refléter les modifications au profil d'emploi figurant sur l'étiquette des produits des États-Unis depuis 1999 et seront inscrites sur l'étiquette des produits canadiens à la suite de ce processus de réévaluation. Toutes les données présentées à l'EPA pour la fixation des tolérances aux États-Unis doivent être présentées à l'ARLA, de même que toute donnée additionnelle demandée par l'EPA. Il serait prudent de mettre en application de nouvelles LMR sans délai, en guise de mesure indirecte visant à s'assurer que les utilisations du chlorhydrate de formétanate au Chili sont conformes à celles en vigueur au Canada et aux États-Unis, ce qui pourra diminuer les expositions alimentaires chez les nourrissons.

Les autres données susceptibles d'être soumises aux fins de l'approfondissement de l'évaluation des risques sont :

- Les données permettant d'évaluer la concentration de résidus sur les pelures;
- Les données permettant d'évaluer la dégradation des résidus lors de la cuisson;
- Les données de surveillance des résidus dans les aliments pour bébés, notamment dans le cas des portions individuelles.

3.3.3 Détermination de la dose journalière admissible

Afin d'estimer le risque alimentaire associé à l'exposition répétée, on a de nouveau choisi l'essai comparatif sur la cholinestérase chez le rat comme l'étude la plus pertinente. Une $BMDL_{10}$ de 0,06 mg/kg p.c./j a pu être établie d'après l'inhibition de la cholinestérase chez les petits de sexe féminin. Le déclenchement rapide et la nature réversible de l'inhibition des carbamates sont considérés comme justifiant la $BMDL_{10}$ aiguë, qui est plus faible que les DSENO subchroniques ou chroniques. Dans le cas du chlorhydrate de formétanate, on considère que l'exposition quotidienne chronique reflète une série continue d'expositions aiguës, chacune entraînant une inhibition transitoire de la cholinestérase. Un FI total de 100 est nécessaire pour tenir compte du FI courant de 10 pour l'extrapolation interspécifique et du FI courant de 10 pour la variabilité intraspécifique. Pour ce qui est du facteur prévu par la LPA, toutes les études nécessaires pertinentes pour l'évaluation des risques chez les nourrissons et les enfants étaient disponibles aux fins de cette évaluation. Alors que la sensibilité des jeunes, comparativement à celle des adultes, a été démontrée, le facteur prévu par la LPA peut être réduit, passant de 10 à 1, conformément à ce qui figure dans la section précédente intitulée Évaluation des risques aux termes de la LPA. La DJA, établie à 0,0006 mg/kg p.c. (0,06 mg/kg p.c. ÷ 100), permet de protéger de toutes les populations, y compris les nourrissons et les enfants. En outre, bien qu'il ne soit pas clair que l'étude d'oncogénicité menée chez la souris (dans laquelle aucune augmentation des tumeurs n'a été observée) ait été réalisée avec des doses suffisantes, cette DJA fournit une marge de plus de 160 000 par rapport à la DME. Cette DJA fournit aussi une marge approximative de plus de 8 000 par rapport à la DSENO pour la viabilité des petits.

3.3.4 Évaluation de l'exposition alimentaire chronique et des risques connexes

Les risques d'exposition alimentaire chronique ont été calculés à partir de la consommation moyenne de divers aliments et des concentrations moyennes de résidus sur ces aliments. La dose de résidus susceptible d'être ingérée est comparée à la DJA. Lorsque la dose de résidus susceptible d'être ingérée est inférieure à la DJA, on considère que l'exposition alimentaire chronique est acceptable.

Deux méthodes ont été adoptées pour l'ERA liée à l'exposition chronique. Dans la première méthode, on a estimé les résidus dans l'alimentation d'après des données de terrain limitées qui ont été présentées dans le document RED de l'EPA. Comme les données de terrain présentaient des limites, une deuxième méthode a été adoptée, dans laquelle on a utilisé les données recueillies par l'ACIA lors de la surveillance des résidus dans les aliments canadiens. Selon les deux méthodes, l'exposition représente respectivement moins de 2 % ou de 0,5 % de la DJA pour toutes les sous-populations et n'est donc pas préoccupante.

3.3.5 Évaluation de la cancérogénicité de l'exposition alimentaire et des risques connexes

Le chlorhydrate de formétanate n'est pas considéré comme étant cancérogène; par conséquent, on n'a pas effectué d'évaluation des risques de cancérogénicité.

3.4 Exposition liée à l'eau potable

3.4.1 Concentrations dans l'eau potable

On a calculé dans des sources possibles d'eau potable au Canada les concentrations prévues dans l'environnement (CPE) de chlorhydrate de formétanate dans les eaux de surface au moyen du niveau 2 du *Pesticide Root Zone Model/Exposure Analysis Modeling System* (PRZM/EXAMS), selon deux scénarios de réservoir, soit les vergers de la vallée de l'Okanagan en Colombie-Britannique, et les vergers du sud de l'Ontario, lesquels sont situés à proximité d'un petit réservoir d'eau potable. Les eaux souterraines n'ont pas été prises en compte, car une modélisation antérieure a montré que le chlorhydrate de formétanate ne donne lieu à aucun phénomène de lessivage dans les eaux souterraines. On a retenu pour la modélisation la dose d'application la plus élevée, effectuée une fois par année, à raison de 1,29 kg m.a./ha sur les pêchers. On a examiné l'application à divers moments de la saison de culture, entre avril et juillet. Les CPE calculées sont les concentrations dans le réservoir et non celles au robinet. Les valeurs des CPE quotidiennes (aiguës) et annuelles (chroniques) de chlorhydrate de formétanate au 90^{e} centile dans les sources potentielles d'eau potable dans le réservoir sont respectivement de 7,2 et de 0,035 µg m.a./L.

3.4.2 Évaluation de l'exposition liée à l'eau potable et des risques connexes

Afin de calculer l'exposition liée à l'eau potable, on a directement introduit les valeurs des CPE aiguë et chronique pour l'eau potable dans le DEEM-FCID™, version 2.03. En ce qui concerne l'évaluation probabiliste aiguë, toute l'étendue de distribution des résidus estimés a été utilisée. En ce qui a trait à l'évaluation chronique, le 90^{e} centile des concentrations annuelles moyennes dans les eaux de surface (0,035 g m.a./L) a été utilisé en tant qu'estimation ponctuelle.

On a constaté que l'exposition au chlorhydrate de formétanate dans l'eau potable était inférieur à l'exposition alimentaire, de même qu'à la DARf et à la DJA. Par conséquent, l'ARLA conclut que les résidus de formétanate dans l'eau potable ne sont pas préoccupants.

3.5 Évaluation des risques globaux

Par « exposition globale », on entend l'exposition totale à un pesticide donné, attribuable à l'absorption d'aliments et d'eau potable, aux utilisations en milieu résidentiel et aux sources d'exposition autres que professionnelles, toutes voies d'exposition connues ou possibles confondues (voie orale, voie cutanée et inhalation).

L'évaluation des risques globaux combine les risques associés à l'exposition par les aliments, par l'eau potable et en milieu résidentiel. Étant donné que le chlorhydrate de formétanate n'est pas destiné à une utilisation résidentielle, l'évaluation des risques globaux est réalisée d'après les expositions par les aliments et par l'eau potable seulement.

Les expositions globales par consommation d'aliments et d'eau potable sont comparées à la DARf pour l'évaluation de l'exposition aiguë (exposition d'un jour) et à la DJA pour l'évaluation de l'exposition chronique. L'exposition par l'eau potable était très faible par rapport à l'exposition alimentaire; c'est pourquoi les risques globaux sont essentiellement identiques aux risques alimentaires décrits à la section 3.3.

4.0 Effets sur l'environnement

L'évaluation des risques pour l'environnement associés au chlorhydrate de formétanate a été effectuée selon une approche déterministe. Les risques ont été caractérisés par la méthode du quotient, qui consiste à déterminer le rapport entre la CPE et le critère d'effet préoccupant. Un quotient de risque (QR) de 1 est préoccupant. Les valeurs de QR inférieures à 1 sont signe d'un risque négligeable avec effets non ciblés, tandis que les valeurs supérieures ou égales à 1 indiquent que le niveau préoccupant (NP) est dépassé et qu'il existe un certain degré de risque relativement à des effets sur des organismes non ciblés. Dans les cas où les risques pour les organismes aquatiques ont été déterminés à l'étape de l'évaluation préliminaire, on a effectué une évaluation approfondie des risques en milieu aquatique en utilisant les concentrations dans les eaux de ruissellement telles qu'elles ont été estimées au moyen du modèle PRZM/EXAMS. Une évaluation approfondie distincte des risques en milieux aquatiques associés à la dérive de pulvérisation a par ailleurs été effectuée. Les CPE approfondies ont servi à déterminer les valeurs du QR au moyen de la méthode du quotient.

Les critères d'effet correspondaient à un niveau de toxicité tant chronique qu'aiguë et provenaient de divers essais de toxicité effectués sur les espèces disponibles. Les critères d'effet associés aux espèces les plus sensibles ont été utilisés comme substituts des diverses espèces pouvant être exposées au chlorhydrate de formétanate après son application.

4.1 Devenir dans l'environnement

Le chlorhydrate de formétanate est très soluble dans l'eau (822 g/L) et peu volatil ($1,6 \times 10^{-6}$ mmHg). La valeur de la constante de la loi d'Henry ($1,09 \times 10^{-6}$ atm/m^3/mol) indique une faible volatilité à partir des sols humides et des surfaces d'eau. Le coefficient de répartition *n*-octanol–eau (log K_{oe}) de < 0,002 indique qu'une bioaccumulation est peu probable.

Le chlorhydrate de formétanate est très sensible à l'hydrolyse lorsque le pH est de 7 et de 9 (demi-vie [$t_{1/2}$] < 1 j), mais moins sensible à un pH de 5 ($t_{1/2}$ = 63 j). La phototransformation semble être une voie de transformation importante autant dans le sol que dans l'eau. Les études sur la photolyse dans l'eau ont révélé des $t_{1/2}$ de 7,9 h et de 1,1 h à des pH de 7 et de 9, respectivement. La photolyse est toutefois beaucoup plus lente à un pH de 5 (666 h). La $t_{1/2}$ associée à la photolyse dans le sol est de moins de 3 j dans les sables loameux-limoneux à un pH de 5,9. Toutefois, l'EPA est d'avis que le chlorhydrate de formétanate ne subit pas de photolyse directe, mais subit une hydrolyse catalysée par la lumière.

Les données disponibles sur la biotransformation dans le sol indiquent que le chlorhydrate de formétanate subit une biotransformation rapide ($t_{1/2}$ < 1 semaine) dans le noir. Cinq produits de transformation ont été identifiés, mais aucun n'était présent à plus de 5,5 % de la quantité

appliquée, quel que soit l'intervalle d'échantillonnage. Toutefois, cette étude comporte certaines incertitudes, notamment en ce qui concerne le degré de liaison important observé. La seule étude disponible sur la biotransformation dans le sol en conditions anaérobies a révélé que les conditions anaérobies n'étaient pas maintenues durant toute l'étude. Aucune étude sur la biotransformation en conditions aérobies ou anaérobies dans un milieu aquatique n'a été recensée.

Le chlorhydrate de formétanate possède une mobilité modérée dans le sable, le loam sableux et le loam limoneux, mais est classé comme ayant une faible mobilité dans les « sédiments » sableux. Les valeurs du coefficient d'adsorption (K_{co}) étaient de 232, 338, 171 et 620, respectivement. Dans une étude sur le lessivage en colonne de sol non vieilli, le chlorhydrate de formétanate était mobile dans le sable loameux pauvre en matière organique, légèrement mobile dans le loam sableux pauvre en matière organique et relativement immobile dans le sable loameux à 2,3 % de matière organique et le loam sableux à 2,5 % de matière organique. La radioactivité appliquée se répartissait comme suit dans le lessivat : 20 à 30 % de composé d'origine, 60 % de produits de transformation polaires non identifiés, le reste correspondant à des produits de transformation de l'hydrolyse. Aucune étude n'était disponible pour déterminer la volatilité du chlorhydrate de formétanate; toutefois, étant donné sa constante de la loi d'Henry de $1{,}09 \times 10^{-6}$ atm/m^3/mol, il devrait avoir une faible volatilité dans la plupart des sols humides et surfaces d'eau.

4.2 Écotoxicologie

4.2.1 Milieux terrestres

Les DL_{50} pour les abeilles domestiques exposées au chlorhydrate de formétanate se situent entre 9,21 et 14,3 µg/abeille. Une étude sur le feuillage a permis de constater qu'à des doses d'application de 0,52 et de 1,03 kg m.a./ha les taux de mortalité étaient respectivement de 1,33 et de 0,44 % après 14 h. Un certain nombre de tests de toxicité ont permis de conclure que le chlorhydrate de formétanate possède une « toxicité modérée » pour les abeilles et qu'il peut être appliqué lorsque celles-ci ne butinent pas.

Hardman *et al.*[6] (2003) ont trouvé que le chlorhydrate de formétanate était « très toxique » pour *Typhlodromus pyri* (mortalité de 96,7 %) et *Zetzellia mali* (mortalité de 98,3 %), deux utiles prédateurs d'acariens, et « modérément toxique » pour l'ériophyide du pommier (*Aculus schlechtendal*; mortalité de 56,2 %).

Les études sur la toxicité aiguë du chlorhydrate de formétanate ont permis de calculer des DL_{50} de 41,5 mg m.a./kg p.c. pour le colin de Virginie et de 11,5 mg m.a./kg p.c. pour le canard colvert. Selon le régime alimentaire, les concentrations létales à 50 % (CL_{50}) pendant 8 j pour le colin de Virginie et le canard colvert étaient respectivement de 3 963 et de 1 413 mg m.a./kg d'aliments. Selon un scénario chronique/de reproduction, la concentration sans effet

---

[6] Hardman, J.M., J.L., Franklin, D.L. Moreau et N.J. Bostanian. 2003. An index for selective toxicity of miticides to phytophagous mites and their predators based on orchard trials. *Pest Management Science* 59:1321-1332.

observé (CSEO) et la concentration minimale entraînant un effet observé (CMEO) pour le colin de Virginie et le canard colvert étaient de respectivement de 53 et de 160 mg m.a./kg d'aliments.

La DL_{50} aiguë par voie orale du chlorhydrate de formétanate chez le rat (*Rattus norvegicus*) était de 26,4 chez les femelles et de 14,8 mg/kg p.c. chez les mâles, ce qui indique une toxicité aiguë chez cette espèce. Dans une étude alimentaire de deux ans menée chez le rat, la dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) (effets systémiques) était de 250 mg m.a./kg nourriture d'après la diminution du p.c., alors que la DSENO était de 50 mg m.a./kg d'aliments d'après de légères diminutions du p.c. et l'inhibition de la cholinestérase dans le sang total et le cerveau. La DSENO liée à la toxicité sur le plan du développement était de 50 mg m.a./kg d'aliments d'après une diminution du poids des petits et l'indice de viabilité.

On n'a pas trouvé de renseignements permettant de déterminer la toxicité du chlorhydrate de formétanate pour les plantes vasculaires.

4.2.2 Milieux aquatiques

Le chlorhydrate de formétanate a une toxicité aiguë pour *Daphnia magna*, la CL_{50} après 48 h étant de 0,09 mg m.a./L chez cette espèce. Les résultats de toxicité chronique indiquent que les effets toxicologiques, d'après la longueur des daphnies sont apparus à 1,1 µg m.a./L, alors que la CSEO était de 0,5 µg m.a./L. Les DL_{50} pour le crapet arlequin et la truite arc-en-ciel étaient respectivement de 2,7 et de 4,4 mg m.a./L. Une évaluation de la toxicité aux premiers stades vitaux effectuée chez la tête-de-boule (*Pimephales promelas*) durant 32 j a permis de calculer une CSEO et une CMEO pour la survie larvaire de 0,48 et de 0,82 mg m.a./L, respectivement. On ne dispose d'aucun renseignement sur la toxicité du chlorhydrate de formétanate pour les algues d'eau douce et les plantes vasculaires.

Le chlorhydrate de formétanate est fortement toxique pour toutes les espèces d'invertébrés estuariens et marins, notamment l'huître (*Crassostrea virginica*), le bouc de varech (*Palaemontes vulgaris*) et le crabe des rivages (*Pachygrapsus crassipes*); le rapport de la CL_{50} sur la concentration entraînant un effet à 50 % (CE_{50}) étaient respectivement de 2,3, de 2,5 et de 6,8 mg m.a./L. On ne disposait d'aucun renseignement sur la toxicité chronique du chlorhydrate de formétanate pour les invertébrés marins ni sur sa toxicité aiguë ou chronique pour les poissons estuariens et marins, les algues ou les plantes vasculaires.

4.3 Concentrations dans l'eau potable

Les CPE du chlorhydrate de formétanate dans les eaux souterraines ont été calculées d'après le *Leaching Estimation and Chemistry Model* (LEACHM), et les concentrations dans les eaux de surface, au moyen du modèle PRZM/EXAMS. Les concentrations de pesticides dans les eaux de surface ont été estimées dans deux types de sources d'eau potable sensibles, soit un petit réservoir et une mare-réservoir des Prairies. Les résultats de l'évaluation au moyen du modèle PRZM/EXAMS ont permis de prédire qu'au 90^{e} centile les concentrations aiguës (maximum annuel) et chroniques (moyenne annuelle) de chlorhydrate de formétanate résultant du ruissellement étaient de 140 et de 0,81 µg m.a./L pour les réservoirs et de 57 et 0,50 µg m.a./L pour les mares-réservoirs, respectivement, à la suite de l'utilisation de chlorhydrate de

formétanate à la dose maximale d'application (DMA) précisée sur l'étiquette (6,4 kg m.a./ha). Les résultats de l'analyse LEACHM prédisaient qu'aucun résidu de chlorhydrate de formétanate n'atteindrait les eaux souterraines.

Une évaluation par modélisation de niveau 2 des CPE du chlorhydrate de formétanate dans les sources potentielles d'eau potable a également été effectuée. On a calculé les CPE dans les eaux de surface au moyen du modèle PRZM/EXAMS, d'après une dose d'application proposée de 1,29 kg m.a./ha sur les pêches de vergers de la vallée de l'Okanagan en Colombie-Britannique, et de vergers du sud de l'Ontario, tous réputés être à proximité d'un petit réservoir d'eau potable. Les eaux souterraines n'ont pas été prises en compte parce que des modélisations antérieures avaient révélé que le chlorhydrate de formétanate est peu susceptible de se lessiver dans les eaux souterraines. Seuls les résultats du modèle traité avec les CPE les plus élevées ont été rapportés.

Les résultats de l'évaluation du PRZM/EXAMS ont permis de prédire qu'au 90^{e} centile les concentrations de chlorhydrate de formétanate dans les réservoirs résultant du ruissellement étaient de 7,2 pour les concentrations aiguës (maximum annuel) et de 0,035 µg m.a./L pour les concentrations chroniques (moyenne annuelle). Il est important de souligner que ces valeurs représentent des concentrations à la prise d'eau (réservoir), et non au robinet. Comme le chlorhydrate de formétanate s'hydrolyse rapidement (la $t_{1/2}$ retenue dans la modélisation était de 1 j), il est susceptible de subir une hydrolyse importante entre le moment où il quitte le réservoir et le moment où il parvient au robinet. On ne dispose d'aucune donnée de surveillance de l'eau pour le Canada. Les données de surveillance de l'eau pour les États-Unis révèlent qu'aucune substance n'a été décelée. Toutefois, ces données étaient limitées et étaient dérivées d'échantillonnages effectués en Californie, en Floride, en Louisiane et en Pennsylvanie, à raison de deux sites par État. Les échantillonnages ont été réalisés entre janvier et avril, et rien n'indique que du chlorhydrate de formétanate a été appliqué au voisinage des sites d'échantillonnage ni, le cas échéant, à quel moment il aurait été appliqué.

4.4 Évaluation des risques en milieu terrestre

Selon Atkins[7] (1981), il est possible d'obtenir le nombre de kilogrammes par hectare, soit la dose d'application, en multipliant la CL_{50} (µg m.a./abeille) chez l'abeille domestique par 1,12. En considérant des DL_{50} comprises entre 9,21 et 14,3 µg/abeille, la dose d'application qui éliminerait 50 % des abeilles serait de 10,3 à 16,0 kg m.a./ha. Par conséquent, les risques d'effets nocifs aigus pour l'abeille à la dose d'application proposée de 1,29 kg m.a./ha sont négligeables.

D'après le système de classification de la toxicité mis de l'avant par l'International Organization for Biological Control, Hardman *et al.* ont constaté que le chlorhydrate de formétanate était « très toxique » pour *T. pyri* (mortalité de 96,7 %) et *Z. mali* (mortalité de 98,3 %), deux prédateurs d'acariens, et « modérément toxique » pour l'ériophyide du pommier (mortalité de 56,2 %) lorsqu'il est appliqué à la surface des feuilles de pommiers à raison de 1 013 g m.a./ha. Ils ont considéré que le chlorhydrate de formétanate exerce une « sélection défavorable » pour

---

7 Atkins, E.L., D. Kellum et K.W. Atkins. 1981. *Reducing pesticide hazards to honeybees: mortality prediction techniques and integrated management strategies*. University of California, Division of Agricultural Sciences, feuillet 2 883, 22 p.

les prédateurs d'acariens parce qu'il était plus toxique pour les prédateurs utiles que pour les espèces nuisibles contre lesquelles il était employé. La dose d'application qu'ils ont utilisée était de 277 g m.a./ha inférieure à la dose proposée de 1,29 kg m.a./ha. Le chlorhydrate de formétanate pose donc des risques pour les insectes prédateurs d'espèces nuisibles, indépendamment de la dose et de l'utilisation de la m.a., ce qui vaut notamment pour la dose d'application proposée de 1,29 kg m.a./ha.

Les deux espèces communes d'oiseaux employées dans les études de toxicité sont le colin de Virginie et le canard colvert. Bien que ces oiseaux soient connus pour visiter les vergers où le chlorhydrate de formétanate est appliqué, il existe d'autres espèces d'oiseaux qui les visitent plus fréquemment ou qui résident près des vergers. Il est donc nécessaire d'extrapoler les critères d'effet toxicologique à ces autres espèces afin de bien élucider les risques potentiels de l'exposition au chlorhydrate de formétanate chez les oiseaux sauvages. Mineau *et al.*[8] ont déterminé qu'il est possible d'extrapoler à d'autres espèces d'oiseaux les critères d'effet toxicologique liés à une exposition aiguë (DL_{50}) obtenus pour les espèces couramment étudiées d'après le p.c. porté à la puissance 1,15 à l'aide de l'équation suivante :

$$DL_{50(2)} = (P_2/P_1)^{(1,15-1)} \times DL_{50(1)}$$

Dans l'hypothèse où les oiseaux ne consommeraient que des aliments sur lesquels on a pulvérisé du chlorhydrate de formétanate à la dose proposée de 1,29 kg m.a./ha, le nombre de journées de prise alimentaire avant l'atteinte de la DL_{50} serait de 2,04 pour le colin de Virginie, de 6,3 pour le canard colvert, de 0,35 pour le merle d'Amérique et de 0,30 pour le bruant des champs. Par conséquent, dans le cas des oiseaux de petite taille, la DL_{50} serait atteinte en moins d'une journée. Toutefois, il n'existe actuellement aucune donnée portant sur les oiseaux de petite taille qui puisse confirmer nos extrapolations relativement à la toxicité aiguë. Il se pourrait par ailleurs que notre évaluation soit trop prudente en raison du fait que le chlorhydrate de formétanate se photolyse et s'hydrolyse rapidement. Ces facteurs indiquent qu'il est peu probable que les oiseaux reçoivent des doses équivalentes à leur DL_{50} en une journée. En outre, les risques réels pour les oiseaux de petite taille devraient être inférieurs aux prédictions puisque les aliments ingérés par les oiseaux dans leur milieu naturel ne sont pas contaminés à 100 %.

L'utilisation de chlorhydrate de formétanate à raison de 1,29 kg m.a./ha comporte des risques négligeables pour les oiseaux sauvages qui consomment des aliments contaminés. En outre, les risques sur le plan de la reproduction qui découlent d'une exposition chronique sont négligeables pour les oiseaux sauvages à la dose proposée de 1,29 kg m.a./ha de chlorhydrate de formétanate.

Chez le rat, la période de prise d'aliments contaminés au chlorhydrate de formétanate nécessaire pour atteindre la DSEO liée à une exposition aiguë par voie orale est de moins d'une journée. On en déduit que le chlorhydrate de formétanate peut comporter des risques pour les mammifères terrestres. L'exposition chronique au chlorhydrate de formétanate présente aussi des risques pour les mammifères sur le plan de l'alimentation et de la reproduction. Toutefois, il se peut que cette évaluation soit trop prudente en raison du fait que le chlorhydrate de formétanate se photolyse et

---

[8] Mineau, P., B.T. Collins et A. Baril (1996). On the Use of Scaling Factors to Improve Interspecies Extrapolation of Acute Toxicity in Birds. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 24:24-29.

s'hydrolyse rapidement. Ces facteurs indiquent qu'il est peu probable que les mammifères reçoivent des doses équivalentes à leur DSEO en une journée. En outre, les risques réels pour les petits mammifères devraient être inférieurs aux prédictions puisque les aliments qu'ils ingèrent dans leur milieu naturel ne sont pas contaminés à 100 %.

On n'a pas trouvé de renseignements permettant de déterminer la toxicité du chlorhydrate de formétanate pour les plantes vasculaires; aucune évaluation des risques n'a donc été effectuée.

4.5 Évaluation des risques en milieu aquatique

4.5.1 Évaluation préliminaire des risques

L'évaluation initiale visant le milieu aquatique était une évaluation préliminaire des risques de type déterministe. Cette méthode prudente vise principalement à répertorier les groupes taxonomiques qui ne sont pas exposés à un risque ou les scénarios d'utilisation qui ne posent aucun risque inacceptable, ou les deux. Les CPE établies à l'étape de l'évaluation préliminaire constituent une estimation prudente de l'exposition calculée en fonction de la concentration produite par une application directe sur un plan d'eau d'une profondeur de 15 ou 80 cm. Les critères d'effet utilisés dans l'évaluation de la toxicité aiguë correspondaient à la moitié de la CL_{50} pour les invertébrés aquatiques et au dixième de la CL_{50} pour les poissons. Comme on ne disposait d'aucune donnée de toxicité pour les amphibiens, on a utilisé des données provenant d'études sur les poissons pour évaluer la toxicité chez ce groupe d'animaux. Les risques pour l'environnement ont été caractérisés à l'aide de la méthode du quotient, qui consiste à calculer le rapport de la CPE sur le critère d'effet préoccupant. Si le QR obtenu est inférieur à un, on peut en déduire que les risques sont négligeables, et il n'est alors pas nécessaire d'approfondir l'analyse. La dose d'application proposée de 1,29 kg m.a./ha a servi à calculer les CPE en milieux aquatiques. Les QR pour les invertébrés d'eau douce étaient inférieurs à un, autant pour l'exposition aiguë que pour l'exposition chronique. Pour tous les autres membres du biote aquatique, y compris les poissons d'eau douce (exposition aiguë et chronique) et les invertébrés marins et estuariens (exposition aiguë), les risques associés à l'utilisation du chlorhydrate de formétanate à la dose d'application proposé étaient négligeables (QR < 1). Une évaluation approfondie des risques a donc été effectuée pour caractériser les risques associés à la dérive de pulvérisation et au ruissellement.

Des critères d'effet toxicologique n'étaient disponibles ni pour les algues d'eau douce et les plantes vasculaires (exposition aiguë et chronique), ni pour les invertébrés marins ou estuariens (exposition chronique), ni pour les algues, les plantes et les poissons marins ou estuariens. En conséquence, il n'a pas été possible de calculer les QR pour ces êtres vivants.

4.5.2 Évaluation approfondie selon les risques potentiels associés à la dérive

D'après les données de Ganzelmeier *et al.*[9] (1995), on a estimé que le 95e centile du dépôt dans un habitat aquatique adjacent à un verger dans lequel le chlorhydrate de formétanate a été appliqué par pulvérisation pneumatique ne dépassera pas 74 % de la dose appliquée en début de saison et 59 % de la dose appliquée en fin de saison. Ces renseignements ont servi à estimer les concentrations maximales dans une masse d'eau modèle de 80 cm de profondeur adjacente à un champ où du chlorhydrate de formétanate avait été appliqué par pulvérisation pneumatique. On a choisi cette masse d'eau parce qu'elle avait servi à estimer les concentrations résultant du ruissellement au moyen du modèle PRZM/EXAMS ayant servi à déterminer le devenir de la substance. On a calculé les CPE de chlorhydrate de formétanate hors du site de traitement en fonction de ce taux de dérive. Les critères d'effet toxicologique utilisés pour calculer les QR étaient les mêmes que ceux ayant servi lors de l'évaluation préliminaire.

Les CPE de chlorhydrate de formétanate mesurées dans un étang et résultant d'une dérive de pulvérisation devraient être de 0,12 en début de saison et de 0,09 mg m.a./L en fin de saison d'après la dose d'application proposée. Bien que l'évaluation approfondie des risques ait montré une diminution des valeurs de QR, le NP était dépassé pour les invertébrés, autant pour l'exposition aiguë que pour l'exposition chronique.

4.5.3 Évaluation approfondie selon les risques associés au ruissellement

Les organismes aquatiques peuvent aussi être exposés au chlorhydrate de formétanate à la suite du ruissellement. Les CPE pour un scénario de ruissellement de niveau 1 dans un milieu récepteur ont été évaluées au moyen des modèles PRZM/EXAMS. Le milieu récepteur du scénario consiste en un milieu humide de 1 ha, de 0,80 m de profondeur et ayant une surface de drainage de 10 ha. Quatre scénarios géographiques ont été incorporés à la simulation : un verger de pommiers en Colombie-Britannique, un verger de pommiers en Nouvelle-Écosse, un verger de pommiers au Québec et un vignoble dans la région de Niagara, en Ontario. Le modèle a été exécuté pour une période de 20 années dans le cas de tous les scénarios. Les CPE avec les périodes de temps correspondantes ont été utilisées pour calculer les QR, soit les moyennes sur 96 heures pour les critères d'effet liés à une exposition aiguë et les moyennes annuelles pour les critères d'effet liés à une exposition chronique. Les critères d'effet toxicologique utilisés pour calculer les QR étaient les mêmes que ceux ayant servi pour l'évaluation préliminaire et l'évaluation approfondie des risques associés à la dérive de pulvérisation. Le NP n'a été atteint pour aucun biote des scénarios modélisés, autant pour l'exposition aiguë que pour l'exposition chronique.

---

[9] Ganzelmeier, H. *et al.* 1995. Studies on the spray drift of plant protection products: Results of a test program carried out throughout the federal Republic of Germany. Report Number 305 from the Biologischen Bundesantalt fur Land-und Forstwirtschaft, berlin-Dahlem. Blackwell Wisseschafts-Verlag GmbH, Berlin/Vienna.

4.6 Conclusions de l'évaluation environnementale

Le chlorhydrate de formétanate pose des risques pour certains organismes terrestres. Les insectes prédateurs sont plus sensibles à cette m.a. que les espèces nuisibles cibles. L'évaluation des risques pour les oiseaux et les mammifères de petite taille indique que ces espèces pourraient être exposées à des risques découlant de l'utilisation du chlorhydrate de formétanate, et ce, même à la dose d'application la plus faible proposée, soit 1,29 kg m.a./ha. Toutefois, il se pourrait que l'évaluation soit trop prudente en raison du fait que le chlorhydrate de formétanate se photolyse et s'hydrolyse rapidement. Ces facteurs indiquent qu'il est peu probable que les oiseaux et mammifères de petite taille reçoivent une dose létale en une journée. En outre, les risques réels pour les petits oiseaux et mammifères seraient inférieurs aux prédictions puisque les aliments qu'ils ingèrent dans leur milieu naturel ne sont pas contaminés à 100 %.

Le chlorhydrate de formétanate présente aussi des risques pour certains organismes aquatiques. L'évaluation préliminaire des risques a montré que le NP pour les invertébrés d'eau douce était dépassé, autant pour l'exposition aiguë que pour l'exposition chronique. Toutefois, les risques étaient négligeables pour les poissons d'eau douce (exposition aiguë et chronique) et les invertébrés marins (exposition aiguë). L'évaluation approfondie des risques a permis de conclure à un degré de risque réduit. Les concentrations de chlorhydrate de formétanate prévues dans l'eau à la suite de la dérive ont entraîné une réduction des risques aigus et chroniques pour les invertébrés d'eau douce, bien que le NP ait même été dépassé. De plus, les concentrations de chlorhydrate de formétanate dans les eaux de ruissellement estimées selon le modèle, à partir de la dose d'application proposé de 1,29 kg m.a./ha, ne posait aucun risque pour le biote.

4.7 Atténuation des risques pour l'environnement

4.7.1 Organismes terrestres

Les risques d'effets nocifs aigus pour les abeilles domestiques sont négligeables à la dose d'application proposée. Toutefois, le chlorhydrate de formétanate serait préjudiciable pour les prédateurs naturels lorsque ces derniers sont utilisés dans le cadre d'un programme de lutte intégrée. Il faut donc réduire le plus possible la dérive de pulvérisation lors de l'application du chlorhydrate de formétanate afin d'atténuer les effets nocifs sur les prédateurs et parasites utiles.

Les données de toxicité indiquent que le chlorhydrate de formétanate est toxique pour des espèces d'oiseaux et de mammifères selon un scénario de toxicité aiguë. Il n'existe actuellement aucune option permettant de diminuer les risques pour les oiseaux et les petits mammifères. Toutefois, l'évaluation est considérée comme étant prudente, et il est peu probable que les oiseaux et mammifères de petite taille soient exposés au chlorhydrate de formétanate à des concentrations suffisamment élevées pour entraîner des risques.

En conséquence, il est recommandé d'ajouter sur l'étiquette les énoncés relatifs à la protection des organismes terrestres figurant à l'annexe IX.

4.7.2 Organismes aquatiques

Les données de toxicité indiquent que le chlorhydrate de formétanate est toxique pour les invertébrés d'eau douce, les poissons d'eau douce et les invertébrés marins et estuariens. En conséquence, on propose que des énoncés de mise en garde appropriés soient ajoutés sur l'étiquette. Afin de réduire l'exposition des organismes aquatiques, des zones tampons ont été calculées pour deux profondeurs de plans d'eau (< 1 m et > 1 m). La personne manipulant le produit sera tenue de déterminer la profondeur des plans d'eau voisins du champ traité et de respecter la zone tampon appropriée avant l'application du produit. Les zones tampons qui en résultent (voir l'annexe IX) ont été calculées seulement pour la plus faible dose d'application proposée, soit 1,29 kg m.a./ha.

Des énoncés visant une réduction de l'exposition des organismes aquatiques figurent à l'annexe IX.

5.0 Valeur

5.1 Produits de catégorie à usage restreint

Toutes les utilisations du chlorhydrate de formétanate sont appuyées par le titulaire. Les risques mis en évidence par les évaluations des utilisations homologuées sont atténuables. Par conséquent, aucune solution de rechange à l'utilisation du chlorhydrate de formétanate n'a été envisagée.

6.0 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

6.1 Politique de gestion des substances toxiques

Lors de l'évaluation du chlorhydrate de formétanate, l'ARLA a tenu compte de la PGST et a appliqué sa directive d'homologation DIR99-03. Il a été établi que ce produit ne répond pas aux critères des substances de la voie 1 de la PGST compte tenu des éléments énumérés ci-dessous :

- La valeur du log K_{oe} est de moins de 0,002, ce qui est inférieur au seuil fixé pour les substances de la voie 1 de la PGST (≥ 5,0), et la substance n'est pas bioaccumulable (les valeurs du facteur de bioaccumulation dans le poisson entier et dans les filets étaient inférieures à 1).
- Le chlorhydrate de formétanate ne satisfait pas non plus au critère relatif à la persistance puisque les valeurs de sa $t_{1/2}$ dans l'eau (< 1 – 63 j) et dans le sol (< 7 j) sont inférieures aux seuils fixés pour les substances de la voie 1 de la PGST (≥ 182 j dans l'eau, les sédiments et le sol). On ne disposait d'aucune donnée permettant de déterminer la persistance du chlorhydrate de formétanate dans l'air ou les sédiments.
- Les questions relatives aux produits de formulation sont traitées dans le cadre des initiatives de l'ARLA concernant les produits de formulation et dans la directive d'homologation intitulée *Programme sur les produits de formulation* (DIR2004-01), publiée le 9 janvier 2004.

7.0 Résumé

7.1 Santé et sécurité humaines

7.1.1 Risques professionnels

Les estimations des risques associés aux activités de mélange, de chargement et d'application du chlorhydrate de formétanate pour les utilisations proposées sur l'étiquette ne sont pas préoccupantes pourvu que des mesures techniques et l'EPI recommandé soient utilisés. Les risques après le traitement pour les travailleurs retournant sur le site traité ne sont pas préoccupants lorsque les mesures d'atténuation proposées sont appliquées.

7.1.2 Risques alimentaires liés à la nourriture

Sauf dans le cas des nourrissons, les ERA relativement à l'exposition aiguë et chronique n'indiquent aucune préoccupation pour toutes les sous-populations du Canada, notamment les enfants, les adolescents, les adultes et les personnes âgées. Il n'y a pas non plus de risques alimentaires préoccupants pour les femmes enceintes ou qui allaitent ni pour l'un ou l'autre des deux sexes en général.

Pour les nourrissons, l'ERA pour l'exposition chronique a donné un résultat satisfaisant. Toutefois, des mesures d'atténuation des risques de l'exposition aiguë sont nécessaires.

7.1.3 Risques alimentaires liés à l'eau potable

Les évaluations des risques aigus et chroniques liés à l'exposition par l'eau potable indiquent qu'il n'y avait aucun risque préoccupant.

7.1.4 Risques résidentiels

Étant donné l'absence d'utilisations à des fins résidentielles du chlorhydrate de formétanate, ce scénario n'a fait l'objet d'aucune évaluation des risques.

7.1.5 Risques globaux

Les risques globaux posés par les expositions par les aliments et par l'eau potable indiquent que l'exposition par l'eau potable est beaucoup plus faible que celle par les aliments. Par conséquent, les risques globaux sont essentiellement identiques aux risques alimentaires décrits à la section 7.1.2.

7.2 Risques pour l'environnement

Le chlorhydrate de formétanate devrait être non persistant dans le sol et les milieux aquatiques. Le chlorhydrate de formétanate présente des risques pour les organismes aquatiques tels que les invertébrés d'eau douce, les insectes terrestres prédateurs utiles et les acariens. Des zones tampons et des énoncés d'étiquette sont nécessaires pour réduire le plus possible l'exposition potentielle de ce biote.

Les oiseaux et les petits mammifères pourraient être exposés à des risques découlant de l'utilisation du chlorhydrate de formétanate; toutefois, l'évaluation des risques est jugée très prudente étant donné que le chlorhydrate de formétanate se photolyse et s'hydrolyse rapidement.

8.0 Projet de décision d'homologation

L'ARLA est d'avis que l'homologation du chlorhydrate de formétanate peut être maintenue à condition que soient mises en œuvre les mesures de réduction des risques proposées. Ces mesures sont nécessaires pour mieux protéger la santé humaine et l'environnement. L'homologation des utilisations du chlorhydrate de formétanate sera maintenue à condition que de nouvelles mesures de réduction des risques soient incluses sur l'étiquette de tous les produits contenant ce composé et que des données additionnelles soient fournies. Les modifications proposées à l'étiquette sont énumérées à l'annexe IX.

8.1 Mesures réglementaires proposées

8.1.1 Mesures réglementaires proposées concernant la santé humaine

L'ARLA a déterminé que les risques lors des activités de mélange, de chargement et d'application et celles après le traitement sont acceptables, à condition que soient mises en œuvre les mesures de réduction des risques proposées. L'ARLA a également déterminé que les risques liés à l'exposition par les aliments et l'eau potable sont acceptables pour toutes les sous-populations, à l'exception des nourrissons. Des mesures de réduction des risques de l'exposition liée à l'alimentation sont donc nécessaires en plus de ce qui est actuellement proposé dans les énoncés figurant sur l'étiquette. En raison des modifications au profil d'emploi du chlorhydrate de formétanate et des résultats de l'ERA, il est nécessaire de réévaluer et de réviser les LMR de chlorhydrate de formétanate.

8.1.1.1 Renseignements toxicologiques

Sur l'étiquette des produits antiparasitaires figurent des énoncés concernant les symptômes d'un empoisonnement et les traitements à suivre, lesquels sont particulièrement importants pour les travailleurs pouvant être surexposés au produit dans un milieu commercial ou industriel, notamment les préposés au mélange et au chargement qui manipulent des formes concentrées. D'après les évaluations de toxicité, le libellé figurant sur l'étiquette des produits contenant du chlorhydrate de formétanate devrait être étendu et/ou normalisé de la façon indiquée dans l'annexe IX.

8.1.1.2 Mesures proposées pour réduire les risques associés à l'exposition alimentaire

Lors de la première étape de l'atténuation des risques associés à l'exposition au chlorhydrate de formétanate, les LMR de chlorhydrate de formétanate au Canada seront réévaluées afin de refléter les modifications au profil d'emploi figurant sur l'étiquette des produits des États-Unis et seront inscrites sur l'étiquette des produits canadiens.

Étant donné que l'évaluation de l'ARLA est fondée sur les mêmes essais de terrain sur lesquels on s'est appuyé pour modifier l'étiquette des produits aux États-Unis et sur lesquels s'appuiera d'ailleurs l'ARLA lors de la réévaluation des LMR, l'étiquette des produits canadiens et les mesures d'atténuation proposées devront être harmonisées avec celles des États-Unis. Les mesures d'atténuation suivantes sont proposées :

- Réduction du nombre de traitements, qui passerait à un par saison de culture, et ce, pour toutes les cultures;
- Réduction de la DMA actuelle, qui passerait à 1,40 kg produit/ha ou à 1,29 kg m.a./ha, et ce, pour toutes les cultures;
- Élimination des traitements en fin de saison. Plus précisément, on interdira d'appliquer le produit après la période de tombée des pétales pour les cultures de fruits à pépins et de fruits à noyau.

L'ARLA est ouverte à tout commentaire sur la faisabilité et le calendrier de traitement en début de saison.

8.1.1.3 Mesures d'atténuation proposées concernant l'exposition des préposés au mélange, au chargement et à l'application ainsi que l'exposition après le traitement

L'évaluation des risques professionnels est fondée sur les mesures d'atténuation proposées ci-dessus concernant l'exposition alimentaire. En outre, le titulaire avait accepté d'éliminer toutes les pulvérisations par voie aérienne du chlorhydrate de formétanate et d'emballer le produit dans des emballages hydrosolubles.

Vu les considérations précédentes et/ou afin que soient atteintes la ME cible de 300 et/ou l'IRG de 1,0 chez les populations de travailleurs, on propose les mesures d'atténuation suivantes, en plus de celles énumérées ci-dessus :

- Élimination des pulvérisations par voie aérienne;
- Utilisation d'emballages hydrosolubles;
- Port d'un EPI additionnel et/ou recours à des mesures techniques pour le mélange, le chargement et l'application;
- Établissement de DS pour les activités après le traitement.

8.1.1.4 Définition du résidu aux fins de l'évaluation des risques et de l'application de la loi

Le tableau II du titre 15 du *Règlement sur les aliments et drogues* identifie actuellement le composé d'origine chlorhydrate de formétanate {chlorhydrate de m-[[diméthylamino) méthylène]amino]phénylméthylcarbamate} comme étant le résidu aux fins de l'évaluation des risques et de l'application de la loi. Cette définition du résidu est conforme à celle établie par l'EPA.

8.1.1.5 Limites maximales de résidus de chlorhydrate de formétanate dans les aliments

En général, lorsque l'ARLA a terminé la réévaluation d'un pesticide, elle s'efforce de mettre à jour les LMR applicables au Canada et d'éliminer les LMR qui ne sont plus appropriées. Toutefois, l'ARLA reconnaît que les parties intéressées peuvent vouloir maintenir une LMR donnée même si un produit n'est pas homologué au Canada afin de permettre l'importation légale au pays de produits traités. L'ARLA exige les mêmes données sur la chimie et la toxicologie pour les LMR des denrées importées que ce qui est requis pour appuyer les utilisations alimentaires canadiennes qui sont homologuées. De plus, l'Agence exige des données sur les résidus qui sont représentatives des conditions d'utilisation dans les pays exportateurs, de la même façon qu'elle exige des données sur les résidus représentatives pour appuyer l'utilisation d'un pesticide au pays. Ces données sont nécessaires pour que l'ARLA puisse déterminer si les LMR demandées sont essentielles et pour s'assurer qu'elles ne présentent pas de risques inacceptables pour la santé.

Après l'abrogation d'une LMR ou lorsqu'aucune LMR précise n'a pas été fixée pour un produit antiparasitaire aux termes du *Règlement sur les aliments et drogues*, le paragraphe B.15.002(1) s'applique. Ce paragraphe prescrit que les résidus ne doivent pas dépasser 0,1 ppm et que cela constitue une LMR générale aux fins réglementaires. À l'heure actuelle, les résidus de chlorhydrate de formétanate présents dans toutes les denrées agricoles, y compris celles dont le traitement est approuvé au Canada, sont réglementés par le paragraphe B.15.002(1). Cependant, il se peut que des changements soient apportés à cette LMR générale, comme on l'indique dans le document de travail intitulé *Abrogation de la norme générale relative à la limite maximale de résidus de 0,1 ppm pour les résidus de pesticides dans les aliments [Règlement B.15.002(1)]* (DIS2006-01).

Comme l'indique le tableau 8.1.1.5, le *Règlement sur les aliments et drogues* énonce des LMR pour les résidus de chlorhydrate de formétanate dans les agrumes, les pommes, les poires, les pêches, les nectarines et les prunes. Les concentrations de résidus dans toute autre denrée alimentaire agricole, y compris celles dont le traitement est approuvé au Canada, mais qui ne fait pas l'objet d'une LMR spécifique, ne peuvent dépasser 0,1 ppm.

Compte tenu des résultats de l'ERA aux fins de la réévaluation et des importantes modifications apportées au profil d'emploi du chlorhydrate de formétanate aux États-Unis, l'ARLA exige des données permettant de fixer des LMR selon les bonnes pratiques agricoles, comme le propose le présent projet de réévaluation. Les données doivent satisfaire aux exigences énoncées dans la directive d'homologation intitulée *Lignes directrices sur les résidus chimiques* (DIR98-02). Le titulaire de produits de qualité technique est tenu de fournir la confirmation démontrant que les

données des essais de terrain sur les résidus pour toutes les denrées satisfont aux normes en vigueur en soumettant les données appropriées et/ou les *Data Evaluation Reports* (DER) de l'EPA.

Tableau 8.1.1.5 Limites maximales de résidus de chlorhydrate de formétanate au Canada

Denrées	LMR (ppm)
Agrumes	4,0
Pommes, pêches/nectarines, poires	3,0
Prunes	0,5

8.1.2 Mesures réglementaires proposées concernant l'environnement

Pour réduire les effets du chlorhydrate de formétanate dans l'environnement, des mesures d'atténuation, sous la forme d'énoncés de mise en garde sur l'étiquette, de modes d'emploi et d'indications sur l'établissement de zones tampons, sont requises. Les énoncés de réduction des risques pour l'environnement sont énumérés à l'annexe IX.

8.1.3 Mesures réglementaires proposées concernant la valeur

À l'heure actuelle, aucune mesure réglementaire résultant d'une évaluation de la valeur n'est proposée pour le chlorhydrate de formétanate.

8.2 Autres exigences en matière de données

8.2.1 Exigences en matière de données concernant l'évaluation de l'exposition professionnelle

Les codes de données (CODO) suivants ne sont pas exigés en tant que condition au maintien de l'homologation du chlorhydrate de formétanate, mais ils peuvent servir à approfondir l'évaluation des risques, permettant ainsi peut-être de réduire ou d'éliminer certaines restrictions et/ou exigences relatives à l'EPI :

CODO 5.4 : Préposés au mélange, au chargement ou à l'application : données sur la dosimétrie passive, ou
CODO 5.5 : Préposés au mélange, au chargement ou à l'application : données sur la surveillance biologique

CODO 5.6 : Après le traitement : données sur la dosimétrie passive, ou
CODO 5.7 : Après le traitement : données sur la surveillance biologique

CODO 5.9 : Résidus mobiles (feuilles, sol et surface)

8.2.2 Exigences en matière de données sur la chimie des résidus dans les aliments

Aux termes des CODO 6 et 7, les données suivantes doivent être soumises pour le maintien de l'homologation du chlorhydrate de formétanate.

Toutes les données concernant les résidus, y compris les essais de terrain soumis à l'EPA, doivent être soumises à l'ARLA dans l'année suivant le dépôt du document final de décision de réévaluation. Cette remarque vaut, sans s'y limiter, pour tous les essais de terrain sur les cultures de fruits à noyau, les cultures de fruits à pépins et les agrumes; les études sur le métabolisme des plantes et du bétail; les études sur la transformation des aliments; les études de méthodologie analytique; les études sur la stabilité à l'entreposage. Afin que soit facilitée la révision par l'ARLA, il est fortement recommandé de soumettre aussi les analyses de ces études effectuées par l'EPA.

En outre, toutes les données relatives aux résidus, y compris les essais de terrain à présenter à l'EPA à la suite du processus d'évaluation des États-Unis, conformément au document intitulé *USEPA. December 14, 2005. Formetanate Hydrochloride HED Revised Chemistry Chapter of the RED : Summary of Analytical Chemistry and Residue Data (Phase 4)*, doivent être soumises dans l'année suivant le dépôt du document final de décision de réévaluation. Cette remarque vaut, sans s'y limiter, pour tous les essais de terrain sur les cultures de fruits à noyau, les cultures de fruits à pépins et les agrumes ainsi que les études complémentaires sur le métabolisme des plantes.

Voici les autres données susceptibles d'être soumises aux fins de l'approfondissement de l'évaluation des risques :

- Données permettant d'évaluer la concentration de résidus sur les pelures;
- Données permettant d'évaluer la dégradation des résidus lors de la cuisson;
- Données de surveillance des résidus dans les aliments pour bébés, notamment pour les portions individuelles.

Liste des abréviations

↓	diminution
↑	augmentation
♂	mâle
♀	femelle
ACIA	Agence canadienne d'inspection des aliments
ADN	acide désoxyribonucléique
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
atm	atmosphère
BMD	dose repère
CAS	Chemical Abstracts Service
CE_{50}	concentration entraînant un effet à 50 %
ChE	cholinestérase
CL_{50}	concentration létale à 50 % (concentration entraînant une mortalité de 50 % dans la population étudiée)
cm	centimètre
CMEO	concentration minimale entraînant un effet observé
CODO	code de données
CPE	concentration prévue dans l'environnement
CG-DCE	chromatographie en phase gazeuse à détecteur à capture d'électrons
CLHP	chromatographie en phase liquide à haute performance
CSEO	concentration sans effet observé
CT	coefficient de transfert
DARf	dose aiguë de référence
DCRf	dose chronique de référence
DEEM-TCID™	*Dietary Exposure Evaluation Model – Food Commodity Intake Database*
DER	*Data Evaluation Reports*
DJA	dose journalière admissible
DL_{50}	dose létale à 50 % (dose entraînant une mortalité de 50 % dans la population étudiée)
DMA	dose maximale d'application
DME	dose minimale d'essai
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DMT	dose maximale tolérée
DS	délai de sécurité
DSENO	dose sans effet nocif observé
EPA	United States Environmental Protection Agency
EPI	équipement de protection individuel
ERA	évaluation du risque alimentaire
FI	facteur d'incertitude
FS	facteur de sécurité
g	gramme
ha	hectare
Hg	mercure
HGPRT	hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase
IRG	indice du risque global

j	jour
K_{co}	coefficient d'adsorption
kg	kilogramme
K_{oe}	coefficient de répartition *n*-octanol–eau
L	litre
lb	livre
LEACHM	*Leaching Estimation and Chemistry Model*
LMR	limite maximale de résidus
LPA	*Loi sur les produits antiparasitaires*
m	mètre
m.a.	matière active
m^3	mètre cube
MAQT	matière active de qualité technique
ME	marge d'exposition
mg	milligramme
mm	millimètre
mPa	millipascal
MRID	Master Record Identification Number
NIOSH	National Institute of Occupational Safety and Health
nm	nanomètre
NP	niveau préoccupant
p.c.	poids corporel
Pa	pascal
PEPUDU	Programme d'extension du profil d'emploi pour usages limités à la demande des utilisateurs
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
PHED	*Pesticide Handlers Exposure Database*
p*K*a	constante de dissociation
PNSRC	Programme national de surveillance des résidus chimiques
ppm	partie par million
PRZM/EXAMS	*Pesticide Root Zone Model/Exposure Analysis Modeling System*
QR	quotient de risque
RED	*Reregistration Eligibility Document*
RFFA	résidu foliaire à faible adhérence ou transférable
$t_{1/2}$	demi-vie
UICPA	Union internationale de chimie pure et appliquée
USDA	United States Department of Agriculture
°C	degré Celsius
µg	microgramme

Annexe I Produits homologués contenant du chlorhydrate de formétanate en date du 12 mai 2008

Numéro d'homologation	Catégorie	Titulaire	Nom du produit	Type de formulation	Garantie (%)
25326	MAQT	Gowan Company	Formetanate Hydrochloride Technical	Poudre soluble	92
11144	Usage restreint	Gowan Company	Carzol SP-Miticide-Insecticide Soluble Powder	Poudre soluble	92

Annexe II Utilisations du chlorhydrate de formétanate homologuées au Canada

Culture	Organisme nuisible	Catégorie commerciale	Type de formulation	Méthodes et équipement d'application	Utilisations appuyées par le titulaire (O/N/P)[1] et identification des produits à usage limité (L)[1]
Toutes les utilisations homologuées du chlorhydrate de formétanate sont appuyées par le titulaire. La pulvérisation par voie aérienne n'est pas appuyée.					
Catégorie d'utilisation n° 14 – Cultures en milieu terrestre destinées à la consommation humaine					
Pomme	Cicadelle blanche du pommier	À usage restreint	Poudre soluble	Sol : pulvérisateurs hydrauliques, pulvérisateurs pneumatiques	O
				Air : pulvérisateurs hydrauliques	N
Pomme, poire	Tétranyque rouge du pommier			Sol : pulvérisateurs hydrauliques, pulvérisateurs pneumatiques	O
				Air : pulvérisateurs hydrauliques	N
	Tétranyque à deux points			Sol : pulvérisateurs hydrauliques, pulvérisateurs pneumatiques	O
				Air : pulvérisateurs hydrauliques	N
Pêche, nectarine	Tétranyque rouge du pommier			Sol : pulvérisateurs hydrauliques, pulvérisateurs pneumatiques	L, O
				Air : pulvérisateurs hydrauliques	L, N
	Tétranyque à deux points			Sol : pulvérisateurs hydrauliques, pulvérisateurs pneumatiques	L, O
				Air : pulvérisateurs hydrauliques	L, N

[1] O = Oui, l'utilisation est appuyée par le titulaire; N = Non, l'utilisation n'est pas appuyée par le titulaire; P = l'utilisation est partiellement appuyée par le titulaire. Consulter les commentaires pour connaître les détails concernant les utilisations partiellement appuyées; L = l'utilisation a été homologuée dans le cadre du PEPUDU.

Annexe III Évaluation toxicologique du chlorhydrate de formétanate

REMARQUE : Les effets indiqués ci-dessous ont été observés ou sont présumés survenir chez les deux sexes, sauf indication contraire.

Tableau 1 Profil toxicologique du chlorhydrate de formétanate

Étude/espèce/ nombre d'animaux par groupe	Dose/pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats/effets
Études sur le métabolisme et études toxicocinétiques			
Absorption, distribution, métabolisme et excrétion – rat	Chlorhydrate de formétanate marqué au ^{14}C 1,8 mg/kg p.c.		**Absorption :** La concentration maximale survient à 6 h (28 ppm). **Distribution :** 0,178 ppm dans le foie, < 0,1 ppm dans les autres tissus. **Métabolisme :** Les métabolites organosolubles représentaient 39 % de l'activité urinaire totale à 6 h. Les métabolites hydrosolubles représentaient 61 % de l'activité totale à 6 h et 80 % à 72 h; la majorité de l'activité était associée à un conjugué de *m*-acétamidophénol. Les principaux métabolites étaient : *m*-aminophénol, *m*-formamino-phényl-*N*-méthylcarbamate et *m*-formaminophénol. **Excrétion :** ~86 % dans l'urine, 8 % dans les selles à 72 h.
Études sur la toxicité aiguë			
Toxicité aiguë par voie orale – souris	Chlorhydrate de formétanate et formétanate de qualité technique		DL_{50} : 13 à 25 mg/kg p.c. Convulsions cloniques, tremblements, rigidité corporelle, larmoiement et salivation excessive. Inhibition de la cholinestérase dans les 5 minutes, avec retour à la normale pratiquement complet dans les 24 h. Mortalités observées après 5 minutes à 3 h. **Forte toxicité**
Toxicité aiguë par voie orale – rat	Chlorhydrate de formétanate et formétanate de qualité technique		DL_{50} : jeunes adultes – 20,5 mg/kg p.c. (26,4 mg/kg p.c. [♂], 14,8 mg/kg p.c. [♀]). Âgés de 14 j : 21,2 mg/kg p.c. Âgés de 5 j : ≈ 9,0 mg/kg p.c. Âgés de 1 j : 4,62 (♀), < 4,62 (♂) mg/kg p.c. Hypoactivité, faiblesse musculaire, larmoiement, exophthalmie, mouvements de mastication, salivation excessive, fibrillations, réaction au test Straub de la queue, tremblements, convulsions et rigidité corporelle. **Forte toxicité**
Toxicité aiguë par voie orale – chien	Formétanate de qualité technique		DL_{50} : 19 mg/kg p.c. Salivation excessive, tremblements, spasmes musculaires et léthargie. **Forte toxicité**
Toxicité aiguë par voie cutanée – rat	Formétanate de qualité technique		DL_{50} > 5 600 mg/kg p.c. Salivation excessive, apathie. **Faible toxicité**

Étude/espèce/ nombre d'animaux par groupe	Dose/pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats/effets
Toxicité aiguë par voie cutanée – lapin	Formétanate de qualité technique	DL_{50} > 4 000 mg/kg p.c. **Faible toxicité**	
Toxicité aiguë par inhalation – rat	Exposition au chlorhydrate de formétanate en poudre	CL_{50} = 3,65 mg/L (1 h). Tremblements, exophthalmie, écoulement nasal, salivation excessive et dyspnée. **Faible toxicité**	
Toxicité aiguë par inhalation – rat	Exposition au formétanate de qualité technique en poudre	CL_{50} = 0,29 mg/L (4 h). Perte de sang par le nez et les yeux, hyperémie et condensation pulmonaire. **Toxicité modérée**	
Toxicité aiguë par inhalation – rat	Exposition au formétanate de qualité technique en aérosol	CL_{50} = 2,8 mg/L (4 h). **Faible toxicité**	
Irritation oculaire – lapin	Chlorhydrate de formétanate	**Irritation moyenne**	
Sensibilisation de la peau – cobaye	Chlorhydrate de formétanate	**Sensibilisation lors de l'essai de Buehler**	
Études sur la toxicité subchronique			
Toxicité (29 j) Chien Beagle 1/sexe	Pureté non précisée Chlorhydrate de formétanate 0, 10, 50, 250, 500 ppm dans les aliments (~ 0, 0,25, 1,25, 6,25, 12,5 mg/kg p.c./j)		≥ 1,25 mg/kg p.c./j : toux, tremblements, salivation excessive, démarche instable et vomissements. ≥ 12,5 mg/kg p.c./j : légère perte de poids progressive. Cholinestérase (ChE) cérébrale inchangée. **Remarque :** étude considérée comme complémentaire; étude pilote visant à déterminer les doses pour une étude sur un an.
Toxicité (1 an) Chien Beagle 6/sexe/groupe	Pureté : 95,7 % Chlorhydrate de formétanate 0, 10, 50, 250 ppm dans les aliments (= 0, 0,37, 1,75, 8,5 mg/kg p.c./j)	37	≥ 1,75 mg/kg p.c./j : salivation excessive, tremblements, toux, vomissements, respiration difficile, ↓ ChE plasmatique; ↓ ChE érythrocytaire (♂). 8,5 mg/kg p.c./j : ↓ ChE érythrocytaire, épaississement de la couche musculaire du jéjunum et du pylore dans l'estomac; ↓ ChE cérébrale (♂).

Étude/espèce/ nombre d'animaux par groupe	Dose/pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats/effets
Étude sur la toxicité cutanée pendant 21 j Rat Sprague-Dawley 10/sexe/groupe (étude principale) 10/sexe/groupe (évaluation de la batterie d'observations fonctionnelles et de la ChE)	Pureté : 92,7 % Chlorhydrate de formétanate 0, 10, 15 ou 20 mg/kg p.c./j dans méthylcellulose, site d'application semi-recouvert pendant 6 h/j, 5 j/semaine	15	15 mg/kg p.c./j : ↓ 9 % ChE du sang total (♀) 20 mg/kg p.c./j : ↓7 % ChE du sang total (♂) Aucun effet systémique. DSENO pour l'inhibition de la ChE établie parallèlement à une étude sur l'exposition cutanée avec dose unique.
Études de neurotoxicité			
Neurotoxicité aiguë Rat Sprague-Dawley 10/sexe/groupe (étude principale) 5/sexe/groupe (étude sur la ChE)	Pureté : 92,8 % Chlorhydrate de formétanate 0, 0,1, 1, 10 mg/kg p.c. par gavage	1	≥1 mg/kg p.c. : ↓ ChE du cortex cérébral, de l'hippocampe et du cervelet; ↓ChE du sang total, ↓ ChE plasmatique (♂). 10 mg/kg p.c. : tremblements légers à modérés, démarche ataxique légère à modérée, incapacité légère à extrême relative à la marche, niveau d'activité locomotrice très faible à faible, ↓ grave à modérée de l'excitabilité, ↓ dressement (sur les pattes arrière), myosis extrême, réponse absente ou faible au pincement des orteils et de la queue, orientation du regard en réponse au toucher des vibrisses, ↓ température corporelle, ↓ activité motrice; salivation légère à modérée, altération du réflexe auriculaire, ↓ de la puissance de préhension des membres antérieurs (♂); ↓ ChE du sang total, ↓ ChE plasmatique (♀). Tous les effets ont été notés au moment où les effets étaient les plus intenses (30 à 60 minutes après le traitement).

Étude/espèce/ nombre d'animaux par groupe	Dose/pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats/effets
Étude sur le délai avant l'inhibition maximale de la ChE et étude comparative sur les effets aigus sur la ChE – Rat Sprague Dawley adultes et petits (jour postnatal [JPN] 11) Évaluation de l'inhibition de la ChE érythrocytaire et de la ChE cérébrale 5/sexe/groupe/ temps pour l'étude sur l'inhibition maximale de la ChE 10/sexe/groupe par population (adultes et petits) pour l'étude comparative sur la ChE	Pureté : 97,8 % Chlorhydrate de formétanate 0, 5,0 mg/kg p.c. à 15 minutes, 30 minutes et 1 h pour évaluer le délai avant les effets maximaux; 4, 8 et 24 h pour évaluer le temps de récupération 0, 0,65, 1,5 ou 3,0 mg/kg p.c. dans l'eau déionisée, par gavage.	$BMDL_{10}$ 0,06 (♀ petits) 0,07 (♀ adultes)	JPN 11 – petits 0,65 mg/kg p.c. : ChE cérébrale (↓34 à 47 %) ; ChE érythrocytaire (↓ 21 à 30 %). 1,5 mg/kg p.c. : ChE cérébrale (↓ 68 %); ChE érythrocytaire (↓ 29 à 30 %). 3,0 mg/kg p.c. : ChE cérébrale (↓ 70 à 74 %); ChE érythrocytaire (↓ 27 à 29 %). Adultes 0,65 mg/kg p.c. : ChE cérébrale (↓ 16 à 24 %). 1,5 mg/kg p.c. : ChE cérébrale (↓ 32 à 39 %). 3,0 mg/kg p.c. : ChE cérébrale (↓ 33 à 50 %); ChE érythrocytaire (↓ 29 %, ♂). Valeurs de référence de la dose (↓ ChE cérébrale) : BMD_{10} 0,09 mg/kg p.c. (♀ petits). $BMDL_{10}$ 0,06 mg/kg p.c. (♀ petits). BMD_{10} 0,14 mg/kg p.c. (♂ petits). $BMDL_{10}$ 0,13 mg/kg p.c. (♂ petits). BMD_{10} 0,17 mg/kg p.c. (♀ adultes). $BMDL_{10}$ 0,07 mg/kg p.c. (♀ adultes). BMD_{10} 0,29 mg/kg p.c. (♂ adultes). $BMDL_{10}$ 0,06 mg/kg p.c. (♂ adultes). Valeurs de référence pour la dose (↓ ChE érythrocytaire) : BMD_{20} 2,09 mg/kg p.c. (♀ petits). $BMDL_{20}$ 1,17 mg/kg p.c. (♀ petits). BMD_{20} 0,47 mg/kg p.c. (♂ petits). $BMDL_{20}$ 0,17 mg/kg p.c. (♂ petits). BMD_{20} 4,83 mg/kg p.c. (♀ adultes). $BMDL_{20}$ 1,31 mg/kg p.c. (♀ adultes). BMD_{20} 2,07 mg/kg p.c. (♂ adultes). $BMDL_{20}$ 1,27 mg/kg p.c. (♂ adultes).

Étude/espèce/ nombre d'animaux par groupe	Dose/pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats/effets
Neurotoxicité subchronique – rat Sprague Dawley 10/sexe/groupe (étude principale) 10/sexe/groupe (étude sur la ChE)	Pureté : 92,8 % Formétanate 0, 10, 50 ou 300 ppm (= 0, 0,6/0,7, 3,0/3,5 ou 18,4/20,9 mg/kg p.c./j chez les ♂/♀) dans les aliments pendant 13 semaines	3,0/3,5	18,4/20,9 mg/kg p.c./j : ↓ gain en p.c. (~ 15 à 25 %); ↓ p.c. (~ 10 à 13 %), ↓ consommation d'aliments (♀). Aucun effet sur la ChE du sang total, la ChE plasmatique et la ChE cérébrale, les signes cliniques, les paramètres de la batterie d'observations fonctionnelles, l'activité motrice, la neuropathologie et le poids du cerveau.
Activité de la ChE à 1 et à 6 j – rat Sprague Dawley 10 ♂/groupe	Pureté : 96,0 % 4 mg/kg p.c. par gavage une fois ou 200 ppm dans les aliments pendant 6 j (~10 mg/kg p.c./j)		Le gavage a produit une baisse plus marquée et plus transitoire de la ChE du sang total que l'administration d'aliments; seule la première voie a produit des signes patents de toxicité.
Activité de la ChE – chien	Pureté : non précisée 7,5 mg/kg p.c.		↓ rapide de l'activité de la ChE, salivation excessive, tremblements et dyspnée avec retour à la normale après un délai de 80 minutes à 6 h. Étude considérée comme complémentaire.
Étude sur la ChE par voie cutanée – rat Sprague Dawley 10/sexe/groupe	Pureté : 92,5 % Chlorhydrate de formétanate 0, 10, 20 ou 500 mg/kg p.c. dans l'eau déionisée ou 500 mg/kg p.c. dans la méthylcellulose à 1 % sur la peau pendant 6 h	10	20 mg/kg p.c. : ↓ ChE du sang total (♂). 500 mg/kg p.c. : salivation excessive chez un rat (véhicule = méthylcellulose), ↓ ChE du sang total (♀). Retour complet à la normale 19 h après l'administration. Le délai d'apparition des effets maximaux était de 0,5 à 3 h après l'administration.
Études de toxicité chronique/d'oncogénicité			
Oncogénicité pendant 95 semaines Souris CD-1 50/sexe/groupe	Pureté : 94,7 à 95,7 % Chlorhydrate de formétanate 0, 10, 50, 500 ppm dans les aliments (= 0, 1,4/1,9, 7/9,3, 70/98 mg/kg p.c./j chez les ♂/♀)	93	98 mg/kg p.c./j : ↓ gain en poids, ↓ conversion des aliments (♀). **Remarque :** Étude considérée comme étant une évaluation marginalement adéquate du pouvoir cancérogène étant donné que la DMT n'a pas été adéquatement démontrée. **Pas de signes de cancérogénicité.**

Étude/espèce/ nombre d'animaux par groupe	Dose/pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats/effets
Toxicité chronique/ oncogénicité sur 2 ans – rat Sprague Dawley 50/sexe/groupe + 20/sexe/groupe dans les groupes sacrifiés à 12 mois	Pureté : 95,1 – et 96 % Chlorhydrate de formétanate 0, 10, 50, 250 ppm dans les aliments (= 0, 0,45/0,58, 2,3/2,9, 12/15 mg/kg p.c./j chez les ♂/♀)	0,45 (♂)	≥ 0,45 mg/kg p.c./j : ↓ ChE cérébrale (♂). 2,3 mg/kg p.c./j : ↓ ChE cérébrale (♂). 12/15 mg/kg p.c./j : ↓ gain en poids, ↓ consommation d'aliments, ↓ ChE du sang total et ChE plasmatique; ↓ ChE cérébrale (♀). **Remarque :** L'effet sur la ChE cérébrale chez les ♂ à 0,45 mg/kg p.c./j était marginal (~ 10 %), mais statistiquement significatif et semble correspondre à la DSENO seuil. **Pas de signes de cancérogénicité**
Études de toxicité sur le plan de la reproduction et du développement			
Toxicité sur le plan de la reproduction, 2 générations – rat CR1 30/sexe/groupe	Pureté : 95,7 % Chlorhydrate de formétanate 0, 10, 50, 250 ppm dans les aliments (= 0, 0,9, 4,5, 23 mg/kg p.c./j)	Parents, reproduction et petits : 4,5	**Parents :** 23 mg/kg p.c./j : ↓ gain en poids (♀ F_1 pendant la gestation); ↓ ChE érythrocytaire, ↓ ChE cérébrale (♂ F_0). **Reproduction :** 23 mg/kg p.c./j : légère ↓ poids à la naissance (portées F_2). **Petits :** 23 mg/kg p.c./j : légère ↓ viabilité (portées F_2), légère ↓ gain en poids (portées F_2).
Toxicité sur le plan du développement – rat Sprague Dawley 22 ♀/groupe	Pureté : 95,7 % Chlorhydrate de formétanate 0, 1, 3, 5 mg/kg p.c./j aux j 6 à 15 de la gestation, par gavage	Mères : 1 Développement : ≥ 5	**Mères :** ≥3 mg/kg p.c./j : ↓ gain en poids, salivation excessive, ↓ consommation d'aliments, légers tremblements. **Développement :** Aucun effet nocif observé. **Aucun signe de tératogénicité**
Toxicité sur le plan du développement – lapin néo-zélandais blancs 14 ♀/groupe	Pureté : 96 % Chlorhydrate de formétanate 0, 5, 15, 30 mg/kg p.c./j aux j 6 à 19 de la gestation, par gavage	Mères : 5 Développement : ≥ 30	**Mères :** ≥15 mg/kg p.c./j : ataxie, ↓ gain en poids, ↓ consommation d'aliments. 30 mg/kg p.c./j : ↑ fréquence respiratoire, salivation excessive, contraction pupillaire, tremblements musculaires et mortalité (1). **Développement :** Aucun effet nocif observé. **Aucun signe de tératogénicité**

Étude/espèce/ nombre d'animaux par groupe	Dose/pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats/effets
Études de génotoxicité			
Réversion des mutations de l'histidine chez *Salmonella typhimurium*	Pureté : non précisée 0 à 5 000 µg/ plaque avec et sans activation	Négatifs dans deux essais.	
Réversion des mutations chez *S. typhimurium* (5 souches), *E.coli* (WP2 uvrA) et *S. cerevisiae* D7	Pureté : non précisée Doses : non précisées avec et sans activation	Négatifs.	
Létalité récessive chez *D. melanogaster*	Pureté : non précisée Doses : non précisées	Négatifs.	
Cellules L5178Y de lymphome murin (tk^+tk^-)	Pureté : 96 % 0 à 80 µg/ml avec et sans activation	↑ des fréquences de mutation à partir de ≥ 20 µg/ml sans activation et ≥ 40 µg/ml avec activation. Deux autres études ont donné des résultats négatifs.	
Analyse chromosomique *in vitro* Lymphocytes humains	Pureté : 95,7 % 0 à 500 µg/ml avec activation, 0 à 200 µg/ml sans activation; essai répété avec 60 à 500µg/ml sans activation	Effet clastogène dépendant de la dose en l'absence d'activation métabolique (seulement). Les aberrations les plus fréquentes étaient les cassures chromatidiennes avec fragments et fragments acentriques.	
Étude sur l'hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase (HGPRT) – hamster chinois	Pureté : non précisée Doses : non précisées avec et sans activation	Négatifs.	
Lésions de l'ADN Toxicité différentielle chez *E.coli* (pol A), *B. subtilis* rec+ et *S. typhimurium* (uvrB, rec-)	Pureté : non précisée Doses : non précisées	Négatifs.	
Lésions de l'ADN – recombinaison mitotique chez *S. cerevisiae* (D3)	Pureté : non précisée Doses : non précisées	Négatifs dans deux études.	

Étude/espèce/ nombre d'animaux par groupe	Dose/pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats/effets
Lésions de l'ADN – conversion génique et enjambements chez *S. cerevisiae* (D7)	Pureté : non précisée Doses : non précisées	Négatifs.	
Synthèse non programmée d'ADN Fibroblastes des tissus pulmonaires humains (W1-38)	Pureté : non précisée Doses : non précisées	Négatifs.	
Réparation de l'ADN – *E.coli* (souche pol A+ et pol A-), *B. subtilis* rec+ et rec-	Pureté : non précisée Doses : non précisées	Négatifs.	
Échange de chromatides soeurs – cellules d'ovaire de hamster chinois	Pureté : non précisée Doses : non précisées	Négatifs.	
Test de létalité dominante – souris	Pureté : non précisée Doses : non précisées	Négatifs.	
Cassures chromosomiques (micronoyaux) et cellules de moelle osseuse de souris et sang du cœur	Pureté : non précisée Doses : non précisées	Négatifs.	
Test du micronoyau Souris Swiss CD-1	Pureté : 91,5 % 9,2 mg/kg p.c. par gavage	Négatifs.	
Autres études			
Test d'Ames sur taches chez *S. typhimurum* his G.46 et test du micronoyau chez la souris *in vivo*	Pureté : non précisée *In vitro* – après N-nitrosation à pH acide. *In vivo* – 10 mg/kg p.c. de formétanate avec 50 mg/kg $NaNO_2$	Après N-nitrosation, le formétanate était mutagène dans le test de mutation bactérienne sur taches, mais n'a produit aucun effet dans le test *in vivo* chez les mammifères.	

Étude/espèce/ nombre d'animaux par groupe	Dose/pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats/effets
Toxicité orale aiguë Rat	Pureté : non précisée Chlorhydrate de formétanate et six métabolites	DL_{50} : chlorhydrate de formétanate : 19 mg/kg p.c. *m*-aminophényl-*N*-méthylcarbamate : 218 mg/kg p.c. *m*-(((méthylamino)méthylène)amino)phénylméthylcarbamate (formétanate déméthylé) : 295 mg/kg p.c. chlorhydrate de *m*-(((diméthylamino)méthylène)amino) phénol : 400 mg/kg p.c. *m*-formaminophényl-*N*-méthylcarbamate : 327 mg/kg p.c. *m*-formaminophénol : 1 830 mg/kg p.c. *m*-aminophénol : 1 102 mg/kg p.c.	
Toxicité orale aiguë Rat	Pureté : non précisée Deux métabolites	DL_{50} du desméthylformétanate : jeunes adultes : 267 mg/kg p.c. petits de 14 jours : 290 mg/kg p.c. petits de 5 jours : 220 mg/kg p.c. petits de 1 jour : 160 mg/kg p.c. DL_{50} du *m*-formaminophényl-*N*-méthylcarbamate : jeunes adultes : 280 mg/kg p.c. petits de 14 jours : 305 mg/kg p.c. petits de 5 jours : 280 mg/kg p.c. petits de 1 jour : 220 mg/kg p.c.	

Tableau 2 Critères d'effet toxicologique relatifs à l'évaluation des risques du chlorhydrate de formétanate pour la santé

Scénario d'exposition	Critère d'effet	Étude	Dose (mg/kg p.c./j)	Facteur d'évaluation cumulative[a] ou ME
Expostion alimentaire aiguë et chronique	Inhibition de la ChE	Essai comparatif sur la ChE	0,06 ($BMDL_{10}$)	100
	DARf = 0,0006 mg/kg p.c. DJA = 0,0006 mg/kg p.c./j			
Exposition à court/moyen/long terme[b] par inhalation[c]	Inhibition de la ChE	Essai comparatif sur la ChE	0,06 ($BMDL_{10}$)	100
Exposition à court/moyen/long terme[b] par voie cutanée	Inhibition de la ChE	Exposition aiguë par voie cutanée pendant 21 j	15	300

[a] Le facteur d'évaluation cumulative fait référence au total des FI et du facteur prévu par la LPA dans le cas des évaluations alimentaires; la ME fait référence à la marge d'exposition souhaitée dans le cas des évaluations de l'exposition professionnelle.

[b] Pertinent pour toutes les durées d'exposition.

[c] Étant donné qu'une $BMDL_{10}$ orale a été sélectionnée, un facteur d'absorption par inhalation de 100 % (valeur par défaut) devrait être appliqué lors de l'extrapolation d'une voie à une autre.

Annexe IV Estimations des risques liés à l'exposition professionnelle au chlorhydrate de formétanate

Tableau 1 Évaluation de l'exposition professionnelle des préposés au mélange, au chargement et à l'application et des risques connexes

Culture	Méthode d'application	Forme	Dose[a] (kg m.a./ha)	Superficie traitée[b] (ha/j)	Exposition journalière (µg/kg/j)		ME		IRG[g]
					Voie cutanée[c]	Inhalation[d]	Voie cutanée[e]	Inhalation[f]	
Catégorie d'utilisation n° 14 : Cultures en milieu terrestre destinées à la consommation humaine									
A. EPI maximal[h] et respirateur									
Pommes, poires, pêches, nectarines	Pneumatique	emballage hydrosoluble	1,3	16	142,04	0,18	106	338	**0,32**
B. EPI maximal[h] et respirateur ainsi que casque de protection résistant aux produits chimiques pour les préposés à l'application									
Pommes, poires, pêches, nectarines	Pneumatique	emballage hydrosoluble	1,3	16	19,67	0,18	763	338	**1,45**
C. Mesures techniques[i]									
Pommes, poires, pêches, nectarines	Pneumatique	emballage hydrosoluble	1,3	16	13,03	0,18	1 151	338	**1,8**

a Dose proposée sur l'étiquette.

b Selon le tableau des valeurs par défaut de la superficie traitée par jour de l'Economic Research Service.

c Où l'exposition cutanée en µg/kg/j = (exposition unitaire × superficie traitée × dose)/70 kg p.c.

d Où l'exposition par inhalation en µg/kg/j = (exposition unitaire × superficie traitée × dose)/70 kg p.c.

e D'après un modèle de DSENO par voie cutanée de 15,0 mg/kg p.c./j.

f D'après une $BMDL_{10}$ de 0,06 mg/kg p.c./j provenant d'une étude sur l'exposition par voie orale.

g IRG = $1/((1/IR_c)+(1/IR_i))$, où IR = indice du risque. IR_c = ME cutanée/ME cutanée cible. IR_i = ME inhalation/ME inhalation cible. Les cellules du tableau sont ombrées lorsque l'IRG est inférieur à 1. Si l'IRG est supérieur à 1, les risques sont inférieurs au NP.

h EPI maximal = équipement de protection individuelle maximale = combinaison de travail résistant aux produits chimiques par-dessus une chemise à manches longues et un pantalon long, avec des gants résistant aux produits chimiques.

i Mesures techniques = application en cabine fermée avec une combinaison de travail par-dessus une chemise à manches longues et un pantalon long, avec des gants résistant aux produits chimiques.

Tableau 2 Estimation des risques liés à l'exposition professionnelle après le traitement

Culture	Activité	CT[a] (cm^2/h)	RFFA[b] ($\mu g/cm^2$)	Exposition par voie cutanée[c] ($\mu g/kg p.c./j$)	ME[d]	DES[e]
Catégorie d'utilisation n° 14 : Cultures en milieu terrestre destinées à la consommation humaine						
Pommes, poires, pêches, nectarines	Éclaircissement	3 000	0,13	44,5	337	**19**
Dose : 1,30 (emballage hydrosoluble) kg m.a./ha	Cueillette, étayage, émondage, conduite	1 500	0,29	48,92	307	**14**
un traitement par année	Sarclage, irrigation, dépistage	500	0,39	44,7	336	**12**

[a] Les CT proviennent du document *Science Advisory Council for Exposure Agricultural Transfer Coefficient* (révisé le 7 août 2000) et de ses versions modifiées (ARLA, 2004).

[b] Les valeurs des RFFA proviennent des données sur les RFFA (voir la section 3.5), à x jours après l'application, où x est le jour où une ME supérieure ou égale à 300 est mesurée, ou le dernier jour du DS proposé.

[c] Exposition cutanée = RFFA × CT × 8 h/70 kg.

[d] D'après la DSENO par voie cutanée à court et à moyen terme de 15,0 mg/kg p.c./j et une ME cible de 300.

[e] Jour où les résultats de l'exposition par voie cutanée entraînent une ME supérieure ou égale à 300.

Annexe V Estimations de l'exposition alimentaire au chlorhydrate de formétanate et des risques connexes

Sous-population	Exposition alimentaire aiguë globale (aliments et eau) et risques connexes au 99e centile				Exposition alimentaire chronique global (aliments et eau) et risques connexes			
	D'après les données des essais de terrain		D'après les données de surveillance de l'ACIA		D'après les données des essais de terrain		D'après les données de surveillance de l'ACIA	
	Exposition	% DARf	Exposition	% DARf	Exposition	% DJA	Exposition	% DJA
Ensemble de la population	0,000187	31	0,000186	31	0,000003	0,5	0,000001	0,1
Nourrissons (< 1 an)	0,000448	75	0,002708	451	0,000012	2,0	0,000003	0,5
Enfants de 1 à 2 ans	0,00035	58	0,000578	96	0,000007	1,1	0,000002	0,3
Enfants de 3 à 5 ans	0,000354	59	0,00024	40	0,000006	0,9	0,000001	0,2
Enfants de 6 à 12 ans	0,000221	37	0,000163	27,1	0,000003	0,6	0,000001	0,2
Jeunes de 13 à 19 ans	0,000121	20	0,000075	12,5	0,000002	0,3	0,000001	0,1
Adultes de 20 à 49 ans	0,000117	20	0,000168	28,1	0,000002	0,4	0,000001	0,1
Femmes de 13 à 49 ans	0,00012	20	0,000171	28,5	0,000003	0,5	0,000001	0,1
Adultes de 50 ans et plus	0,000195	33	0,000173	28,9	0,000003	0,5	0,000001	0,1

Doses de référence : DARf = 0,0006 mg/kg p.c./j; DJA = 0,0006 mg/kg p.c.

Annexe VI Survol de la chimie des résidus dans les aliments

L'ARLA a fondé son analyse de la chimie des résidus dans les aliments sur les évaluations effectuées par l'EPA et publiées dans les documents suivants :

> EPA. 14 décembre 2005. *Formetanate Hydrochloride HED Revised Chemistry Chapter of the RED: Summary of Analytical Chemistry and Residue Data (Phase 4).*
>
> EPA. 16 décembre 2005. *Formetanate Hydrochloride: Revised Acute Probabilistic and Chronic Dietary Exposure Assessments for the Reregistration Eligibility Decision.*
>
> EPA. Mars 2006. *Interim Reregistration Eligibility Decision for Formetanate Hydrochloride*. EPA 738-R-06-015.

L'EPA a effectué une évaluation préliminaire des risques du chlorhydrate de formétanate en 1999 (RED de l'EPA datée du 6 avril 1999). À ce moment-là, l'EPA était préoccupée par la possibilité que le chlorhydrate de formétanate présente des risques alimentaires, professionnels et écologiques. Par la suite, un protocole d'accord conclu entre le titulaire et l'EPA a été publié (daté du 14 octobre 1999), dans lequel des modifications à l'étiquette ont été exigées (par exemple réduction de la DMA de manière à ce qu'elle passe à 1,15 lb m.a./acre [1,29 kg m.a./ha], limitation du nombre de traitement à un par saison et changement du calendrier de traitement afin que celui-ci soit fait plus tôt dans la saison pour les cultures de fruits à pépins, les cultures de fruits à noyau et les agrumes). Ces mesures de réduction des risques ont constitué la base des évaluations de réhomologation du chlorhydrate de formétanate effectuées par l'EPA (y compris les études soumises portant sur les résidus).

L'évaluation alimentaire de l'ARLA a été fondée sur la RED de l'EPA, dans laquelle des essais de terrain reflétant les mesures d'atténuation décrites ci-dessus ont été utilisés.

L'EPA a conclu que les résidus de chlorhydrate de formétanate dans le bétail et les plantes ont été adéquatement caractérisés. Le composé d'origine n'a pas été détecté chez les ruminants et la volaille lors des études sur le métabolisme, et deux métabolites inhibant la cholinestérase n'ont été associés à aucune préoccupation importante sur le plan toxicologique. Par conséquent, aucune tolérance n'est exigée pour le chlorhydrate de formétanate ou ses métabolites dans les produits du bétail.

Les données provenant de diverses études sur le métabolisme des végétaux indiquent que le composé d'origine chlorhydrate de formétanate est le résidu préoccupant chez les végétaux.

L'EPA a considéré que l'étude sur le métabolisme exigée pour les pêches était satisfaisante, exception faite des renseignements ayant trait à la stabilité à l'entreposage des extraits de pêches, lesquels ont été jugés inacceptables. L'EPA a donc demandé que soient présentées de nouvelles données justificatives de chromatographie.

Le titulaire a soumis les données provenant d'essais de terrain menés avec la nouvelle dose précisée dans le protocole d'accord (1,15 lb m.a./acre) pour les pommes, les poires, les pêches, les nectarines, les oranges, les pamplemousses et les citrons. L'EPA a considéré que les données

sur les résidus étaient limitées et n'appuyaient pas le profil d'emploi du protocole d'accord. Les limites avaient trait aux exigences en matière d'études d'équivalence, de nombre de doses d'application et de nombre d'essais de terrain dans diverses régions. Pour l'étude sur la nectarine (MRID 45071301), les données présentées ne fournissaient pas de détails concernant les procédures sur le terrain (dose d'application, préparation commerciale utilisée). Dans sa RED, l'EPA a donc demandé que soient présentées de nouvelles données d'essais de terrain, plus particulièrement des études de terrain sur les pamplemousses, les citrons, les oranges, les tangelos, les tangerines, les pommes, les poires, les nectarines et les pêches.

L'EPA a décrit deux méthodes d'analyse du chlorhydrate de formétanate et/ou de ses métabolites dans les denrées végétales. La première, fondée sur une fraction commune et utilisée dans le cadre des mesures d'application de la loi, est une méthode de chromatographie en phase gazeuse à détecteur à capture d'électrons (CG-DCE) répertoriée dans le volume II du *Pesticide Analytical Manual* qui repose sur l'hydrolyse des résidus en 3-aminophénol et permet de déterminer la présence des résidus de chlorhydrate de formétanate et de tous ses métabolites transformables en 3-aminophénol. La limite de quantification de cette méthode est de 0,02 ppm pour toutes les cultures. La deuxième méthode, soumise par le titulaire et connue sous le nom de « méthode de l'analyte unique », est une méthode de chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) qui détermine la présence des résidus de chlorhydrate de formétanate uniquement. La limite de quantification de cette méthode est de 0,1 ppm pour les nectarines et de 0,03 ppm pour les pommes, les poires, les pêches et les agrumes. L'utilisation de cette dernière méthode ne sera possible qu'une fois des données additionnelles obtenues dans le cadre des mesures d'application de la loi.

L'EPA a également examiné les études sur le traitement des pommes et des agrumes, qu'elle a jugées satisfaisantes. Les données relatives au traitement indiquent que les résidus dans le jus de pomme et le jus d'agrumes sont réduits respectivement d'un facteur de 0,31 et de 0,03 comparativement aux quantités présentes dans les pommes et les agrumes frais. Un facteur de concentration de 40 a été calculé à partir de ces données pour les pelures d'agrumes.

L'EPA a établi des tolérances pour le chlorhydrate de formétanate dans les denrées homologuées. Dans sa plus récente RED, les tolérances ont été réévaluées à la lumière des données limitées provenant des essais de terrain effectués à la dose d'application réduite et avec les délais d'attente avant récolte accrus. Les tolérances ont été réévaluées d'après les résultats de la méthode de CLHP ou de la méthode de CG-DCE, selon celle qui donnait les valeurs les plus élevées. Les données relatives au traitement des pommes indiquent qu'une tolérance doit être proposée pour les résidus dans le marc de pomme. Étant donné que le chlorhydrate de formétanate n'est plus utilisé sur les prunes et les prunes à pruneaux, sa tolérance dans ces denrées peut être révoquée. Bien que les essais de terrain reflètent généralement le nouveau profil d'emploi du chlorhydrate de formétanate aux États-Unis, ils ont été considérés comme inadéquats aux fins de la promulgation des tolérances proposées. L'EPA réévaluera les tolérances dès qu'elle aura reçu de nouvelles données et les aura jugées adéquates.

L'annexe VII présente les tolérances du chlorhydrate de formétanate actuellement en vigueur aux États-Unis ainsi que celles qui sont proposées par l'EPA. L'annexe dresse également une liste des LMR de chlorhydrate de formétanate actuelles au Canada.

Annexe VII Renseignements supplémentaires sur la situation internationale des limites maximales de résidus et leurs répercussions commerciales

La LMR est la concentration maximale d'un pesticide tolérée dans ou sur un aliment qui quitte l'exploitation agricole, lorsque le pesticide est employé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette. Les LMR s'appliquent aux résidus présents aussi bien dans les aliments produits au Canada que dans ceux importés des autres pays. Ces LMR sont actuellement fixées aux termes du *Règlement sur les aliments et drogues* et de la *Loi sur les aliments et drogues* seulement lorsque l'ARLA a établi que la consommation des résidus de pesticides susceptibles de rester sur les aliments tels qu'ils sont consommés n'entraîne pas de risques inacceptables pour la santé. La concentration réelle des résidus présents dans les aliments tels qu'ils sont consommés est en règle générale beaucoup moins élevée que la LMR.

Le terme *tolérance* désigne, aux États-Unis, la limite maximale fixée pour les résidus de pesticides, notion qui au Canada est désignée par le terme *limite maximale de résidus* (LMR). Santé Canada poursuit depuis plusieurs années une étroite collaboration avec l'EPA. Ces deux organisations ont mis en place des politiques et des normes similaires pour orienter la fixation des tolérances et des LMR.

Les LMR de chlorhydrate de formétanate en vigueur au Canada figurent dans le tableau ci-après. Le résidu est défini comme le composé d'origine. Dans le cadre du présent cycle de réévaluation, l'ARLA n'a pas évalué le fondement des LMR actuelles de chlorhydrate de formétanate.

L'EPA a fixé les tolérances pour le chlorhydrate de formétanate dans les denrées homologuées aux États-Unis. Comme au Canada, le résidu correspond au composé d'origine. Toutefois, depuis les modifications apportées au profil d'emploi du chlorhydrate de formétanate aux États-Unis, l'EPA a réévalué les tolérances en se fondant sur des données limitées provenant d'essais de terrain (voir l'annexe VI). Bien que ces derniers reflètent généralement le nouveau profil d'emploi du chlorhydrate de formétanate aux États-Unis, ils ont été considérés inadéquats aux fins de la promulgation des tolérances proposées. L'EPA réévaluera ces tolérances lorsqu'elle aura reçu de nouvelles données et les aura jugées adéquates. Le tableau suivant illustre les tolérances de chlorhydrate de formétanate en vigueur ainsi que celles proposées par l'EPA.

La LMR de pesticides du Codex (LMR du Codex) est la concentration maximale de résidus de pesticide (exprimée en mg/kg) que la Commission du Codex Alimentarius tolère dans ou sur les denrées et les aliments pour animaux. La Commission du Codex Alimentarius a été mise sur pied par l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture en 1961. Les normes du Codex sont considérées comme la référence ultime en alimentation dans le commerce international. Pour l'instant, aucune LMR de chlorhydrate de formétanate ne figure dans le Codex.

Compte tenu de la proposition de l'ARLA de modifier le profil d'emploi du chlorhydrate de formétanate comme aux États-Unis et des résultats de l'ERA, l'ARLA réévaluera les LMR de chlorhydrate de formétanate et exigera que des données soient présentées à cet effet.

Les LMR peuvent varier d'un pays à un autre pour un certain nombre de raisons, notamment les différences entre les profils d'emploi des pesticides et entre les emplacements où les essais de terrain utilisés pour générer les données sur les résidus chimiques se sont déroulés. Pour les denrées d'origine animale, les écarts entre les LMR peuvent être attribuables à des différences touchant les pratiques et les aliments destinés au bétail.

Limites maximales de résidus canadiennes et tolérances fixées et proposées aux États-Unis pour le chlorhydrate de formétanate

Denrées	LMR au Canada (ppm)	Tolérances fixées aux États-Unis (ppm)	Tolérances proposées aux États-Unis (ppm)
Pommes	3,0	3,0	0,5
Poires	3,0	3,0	0,5
Pêches	3,0	5,0	0,4
Nectarines	3,0	4,0	0,4
Agrumes	4,0	-	-
Pamplemousse	Voir agrumes	4,0	1,5
Citrons	Voir agrumes	4,0	0,6
Limes	Voir agrumes	4,0	0,03
Oranges	Voir agrumes	4,0	1,5
Tangerines	Voir agrumes	4,0	0,03
Prunes	0,5	2,0	À révoquer
Marc de pomme	-	-	1,5
Tangelos	Voir agrumes	-	0,03

Annexe VIII Surveillance des données

Données de surveillance de l'Agence canadienne d'inspection des aliments
Le Programme national de surveillance des résidus chimiques (PNSRC) de l'ACIA permet de surveiller les résidus de pesticides dans les aliments canadiens et importés. Les données sont compilées, évaluées et résumées dans des rapports annuels. Ces renseignements servent également à établir les priorités du programme de surveillance en cours. Les données permettent d'évaluer les changements progressifs du taux de conformité, de l'efficacité des mesures de contrôle en place et d'estimer l'exposition des consommateurs à des contaminants potentiellement dangereux. De façon quotidienne, les résultats publiés sont comparés aux normes canadiennes (les LMR). Si une irrégularité est constatée, l'ACIA adopte des mesures jugées appropriées pour éliminer les risques, mesures qui peuvent aller jusqu'au rappel des produits.

L'ACIA a surveillé les résidus de chlorhydrate de formétanate dans les aliments pendant une période de deux ans, soit de 2005 à 2007, et les résultats figurent dans le tableau ci-dessous. Dans la plupart des échantillons, on n'a détecté aucun résidu. Seules les poires cultivées au Canada (2 échantillons sur 57) et les pêches et nectarines importées (11 échantillons sur 175) présentaient des résidus. Tous les résidus étaient présents à des concentrations inférieures aux LMR et aux tolérances en vigueur. Aux fins de l'évaluation alimentaire, on a sélectionné des aliments mentionnés sur l'étiquette des produits contenant du chlorhydrate de formétanate au Canada ou aux États-Unis ou des aliments faisant l'objet de LMR ou de tolérances, bien que d'autres types de denrées aient également été surveillés. On n'a détecté aucun résidu de chlorhydrate de formétanate sur ces aliments.

Résumé du Programme national de surveillance des résidus chimiques de l'ACIA - denrées canadiennes et importées en 2005-2006

Denrées canadiennes				
Denrées	Nombre d'échantillons	Nombre de cas détectés	Concentration minimale (ppm)	Concentration maximale (ppm)
Pommes, fraîches	149	0	Sans objet	Sans objet
Nectarines, fraîches	19	0	Sans objet	Sans objet
Pêches, fraîches	42	0	Sans objet	Sans objet
Poires, fraîches	57	2	0,1	0,27

Denrées importées				
Denrées	Nombre d'échantillons	Nombre de cas détectés	Concentration minimale (ppm)	Concentration maximale (ppm)
Pommes, fraîches	195	0	Sans objet	Sans objet
Pamplemousses, frais	136	0	Sans objet	Sans objet
Citrons, frais	80	0	Sans objet	Sans objet
Limes, fraîches	28	0	Sans objet	Sans objet
Nectarines, fraîches	93	7	0,107	1,43
Oranges, fraîches	369	0	Sans objet	Sans objet
Pêche, fraîches	82	4	0,208	0,394
Poire, fraîches	154	0	Sans objet	Sans objet
Prunes, fraîches	68	0	Sans objet	Sans objet
Mandarines, fraîches	3	0	Sans objet	Sans objet

Annexe IX Modifications à l'étiquette des produits contenant du chlorhydrate de formétanate

Les énoncés suivants n'identifient pas toutes les exigences en matière d'étiquetage pour chaque préparation commerciale, comme les énoncés portant sur les premiers soins, l'élimination, les mises en garde et l'équipement de protection supplémentaire. Les autres renseignements figurant sur l'étiquette des produits homologués actuellement ne doivent pas être enlevés à moins qu'ils ne contredisent les modifications proposées ci-dessous.

Les énoncés suivants doivent être ajoutés sur l'étiquette des préparations commerciales à usage restreint vendues au Canada portant le numéro 11144 afin de mieux protéger la santé humaine et l'environnement.

LIMITES GÉNÉRALES

USAGES RESTREINTS

L'énoncé suivant, qui figure sur l'étiquette des préparations commerciales portant le numéro d'homologation 11144 :

> **TAUX :** 250 à 500 g pour 100 litres de pulvérisation diluée (4 000 à 5 000 L d'eau par hectare) ou AU MOINS 1,1 kg par hectare.

doit être remplacé par :

> **DOSE :** 250 à 500 g pour 1 000 litres de bouillie diluée (4 000 à 5 000 L d'eau par hectare) ou AU MOINS 1,1 kg par hectare. NE PAS appliquer plus d'une fois par saison de croissance. Appliquer à une dose maximale de 1,40 kg de produit par hectare, soit l'équivalent de 1,29 kg m.a./ha pour toutes les cultures.

Les délais d'attente avant la récolte actuels doivent être éliminés.

L'énoncé suivant, qui figure sur l'étiquette des préparations commerciales portant le numéro d'homologation 11144 :

> Pommes, poires : Traiter dès l'apparition des mites ou des insectes; répéter au besoin. Ne pas traiter moins d'une journée avant la récolte des pommes et des poires. Afin d'éviter l'excès de résidus, ne pas utiliser plus de 4,48 kg par hectare après la période du calice.
>
> Pêches, nectarines : Appliquer lorsque le seuil d'intervention de 5-10 mites actives par feuilles est atteint (mi-juillet au début-août). La majorité de la population de mites devrait être au stade jeune nymphe. Ne pas traiter moins de 21 jours avant la récolte des pêches et des nectarines. Ne pas appliquer plus d'une fois par année.

doit être remplacé par :

Fruits à pépins (pommes et poires) : Les pesticides contenant la matière active chlorhydrate de formétanate ne doivent pas être appliqués après la chute des pétales. Les traitements en fin de saison ne sont pas autorisés. Appliquer dès l'apparition des acariens ou des insectes.

Pêches et nectarines : Les pesticides contenant la matière active chlorhydrate de formétanate ne doivent pas être appliqués après la chute des pétales. Les traitements en fin de saison ne sont pas autorisés. Les acariens devraient être pour la plupart au stade de la jeune nymphe.

Toutes les directives ayant trait à la pulvérisation par voie aérienne doivent être retirées de l'étiquette.

RENSEIGNEMENTS TOXICOLOGIQUES

Le chlorhydrate de formétanate est un carbamate inhibiteur de la cholinestérase. Les symptômes habituels d'une surexposition aux inhibiteurs de la cholinestérase sont notamment des malaises, des faiblesse musculaire, des étourdissements et des sueurs. On a souvent observé des maux de tête, une salivation excessive, des nausées, des douleurs abdominales et de la diarrhée. Lorsque l'intoxication constitue un danger de mort, on remarque chez la victime une perte de conscience, une incontinence, des convulsions et une dépression respiratoire accompagnée d'effets cardiovasculaires. Il faut traiter les symptômes. S'il y a eu exposition, les analyses de la cholinestérase plasmatique et globulaire peuvent donner une idée du degré d'exposition (il est utile, à cette fin, de disposer de données repères). Toutefois, si un échantillon de sang est prélevé plusieurs heures après l'exposition, il est peu probable que les activités de la cholinestérase sanguine soient déprimées étant donné la réactivation rapide de cette dernière. L'atropine, administrée uniquement par injection, est le meilleur antidote. Il ne faut pas utiliser la pralidoxime. En cas d'intoxication aiguë grave, il faut administrer les antidotes immédiatement après avoir dégagé les voies respiratoires et rétabli la respiration. En cas d'exposition par voie orale, la décision de provoquer ou non le vomissement doit être prise par le médecin traitant.

MISES EN GARDE

VÊTEMENTS ET ÉQUIPEMENT DE PROTECTION

Les préposés au mélange et au chargement doivent porter un respirateur.

Lors de la pulvérisation pneumatique, utiliser une cabine fermée qui offre une protection physique et respiratoire (c'est-à-dire une cabine équipée d'un système de filtration de la poussière/du brouillard de pulvérisation et/ou d'un système d'épuration des vapeurs/des gaz). Au cours de l'application, porter une chemise à manches longues, un pantalon long et des gants résistant aux produits chimiques. L'équipement de protection individuel suivant doit être immédiatement disponible en cas d'urgence (par exemple un bris d'emballage, un déversement accidentel ou un bris d'appareil) : combinaison de travail

résistant aux produits chimiques, gants résistant aux produits chimiques, casque de protection résistant aux produits chimiques et respirateur.

ou

Si une cabine fermée n'est pas utilisée, porter un pantalon long, une chemise à manches longues, des chaussures et des chaussettes, des gants résistant aux produits chimiques, un casque de protection résistant aux produits chimiques et une combinaison de travail résistant aux produits chimiques ainsi qu'un respirateur approuvé par le National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH). Les casques de protection résistant aux produits chimiques acceptables sont notamment les chapeaux de type So'Wester, chapeaux imperméables à larges bords, et les capuchons offrant une protection suffisante de la nuque. Éviter de toucher le visage ou d'autres parties du corps non protégées lors de l'application.

Il est nécessaire de clarifier les énoncés d'étiquette et d'y inclure le mode d'emploi à suivre avec les emballages hydrosolubles.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'emploi de ce produit doit être réservé aux vergers commerciaux. NE PAS utiliser ce produit dans les zones résidentielles ni à proximité des parcs, des écoles et des arrière-cours.

Appliquer seulement si les risques de dérive vers des sites d'habitation ou d'activités humaines comme les maisons, les chalets, les écoles ou les aires récréatives sont minimes. Tenir compte de la vitesse et de la direction du vent, de la température, de l'équipement d'application et des paramètres de fonctionnement du pulvérisateur.

DÉLAIS DE SÉCURITÉ

Les préposés doivent observer les délais de sécurité suivants avant de retourner dans les sites traités.

Culture	Activité	Délai de sécurité (jour)
Pommes Poires Pêches Nectarines	Éclaircissement	19
	Cueillette, étayage, élagage, conduite	14
	Désherbage, irrigation, dépistage	12

DANGERS ENVIRONNEMENTAUX

TOXIQUE pour les organismes aquatiques. Respecter les zones tampons précisées dans le MODE D'EMPLOI.

TOXIQUE pour les oiseaux.

TOXIQUE pour les petits mammifères sauvages.

TOXIQUE pour certains insectes utiles. Réduire au minimum la dérive de pulvérisation afin d'atténuer les effets sur les insectes utiles dans les habitats situés à proximité du site d'application, par exemple les haies et les boisés

Afin de réduire le ruissellement des sites traités vers les habitats aquatiques, tenir compte des caractéristiques du site et des conditions y régnant avant de procéder à l'application. Les caractéristiques et conditions pouvant provoquer le ruissellement sont notamment une forte pluie, une pente de modérée à forte, un sol nu ou mal drainé (par exemple sol compacté et à texture fine, comme l'argile).

Éviter d'appliquer ce produit lorsqu'une forte pluie est prévue.

Les risques de contamination des sites aquatiques par les eaux de ruissellement peuvent être réduits grâce à l'ajout d'une bande de végétation entre le site traité et la rive du plan d'eau.

MODE D'EMPLOI

Ce produit n'étant pas homologué pour la répression des organismes nuisibles en milieu aquatique, NE PAS l'utiliser pour lutter contre des organismes nuisibles aquatiques.

NE PAS contaminer les sources d'eau d'irrigation ou d'eau potable ni les habitats aquatiques lors du nettoyage de l'équipement ou de l'élimination des déchets.

NE PAS appliquer pendant des périodes de calme plat ni quand le vent souffle en rafales.

Application au moyen d'un pulvérisateur pneumatique ou d'un nébulisateur : NE PAS appliquer directement au-dessus des plantes à traiter. À l'extrémité des rangs et le long des rangs extérieurs, couper l'alimentation des buses pointant vers l'extérieur. NE PAS appliquer lorsque la vitesse du vent est supérieure à 16 km/h dans le site de traitement (d'après les lectures prises à l'extérieur de ce site, du côté face au vent).

NE PAS pulvériser ce produit par voie aérienne.
Il est nécessaire que les zones tampons précisées dans le tableau ci-dessous séparent le point d'application directe du produit et la lisière, sous le vent, la plus rapprochée des habitats d'eau douce vulnérables (tels que lacs, rivières, bourbiers, étangs, fondrières des Prairies, ruisseaux, criques, marais, réservoirs et milieux humides) et des habitats estuariens ou marins vulnérables.

Méthode d'application	Culture	Zones tampons (en mètres) requises pour la protection des habitats d'eau douce d'une profondeur de :	
		Moins de 1 m	Plus de 1 m
Pulvérisation pneumatique (début et fin des stades de la période de croissance)	Pommes, poires, pêches, nectarines	3	1

Lors de l'utilisation d'un mélange en cuve, vérifier les étiquettes des autres produits entrant dans le mélange et respecter la zone tampon la plus étendue (donc la plus restrictive) parmi celles-ci.